

E.N.S.S.I.B
ECOLE NATIONALE SUPERIEURE
DES SCIENCES DE L'INFORMATION
ET DES BIBLIOTHEQUES

UNIVERSITE
CLAUDE BERNARD
LYON I

DESSID (INFORMATIQUE DOCUMENTAIRE)

**LE MEVALONATE
DANS LA
CELLULE VEGETALE**

Caroline Holef

Sous la direction de
Monsieur Doireau et Monsieur Gantet

Laboratoire de Physiologie végétale
Université François Rabelais
Tours

RAPPORT DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE
1995

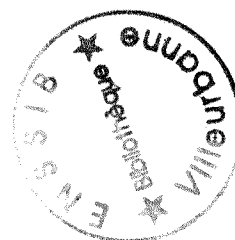
E.N.S.S.I.B
ECOLE NATIONALE SUPERIEURE
DES SCIENCES DE L'INFORMATION
ET DES BIBLIOTHEQUES

UNIVERSITE
CLAUDE BERNARD
LYON I

DESSID (INFORMATIQUE DOCUMENTAIRE)

**LE MEVALONATE
DANS LA
CELLULE VEGETALE**

Caroline Holef



Sous la direction de
Monsieur Doireau et Monsieur Gantet

Laboratoire de Physiologie végétale
Université François Rabelais
Tours

**RAPPORT DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE
1995**

1995

ID

7

Auteur : HOLEF Caroline

TITRE : Le mévalonate dans la cellule végétale.

Résumé :

Les études portant sur le métabolisme du mévalonate et ses dérivés sont nombreuses, du fait certainement de la richesse de cette voie de synthèse et de l'intérêt porté aux isoprénoides en biotechnologie et médecine.

Les sources d'information sur ce sujet sont surtout des publications parues dans des revues spécialisées de physiologie végétale, biochimie, biologie moléculaire et biomédecine, mais aussi des thèses d'état et des monographies.

Cette étude décrit d'abord la méthode de recherche employée pour obtenir une bibliographie la plus exhaustive possible et les outils mis en oeuvre dans ce but, puis elle résume les connaissances acquises sur l'anabolisme et le catabolisme du mévalonate et fait état des résultats obtenus dans la caractérisation des enzymes intervenant, dont l'HMG-coA reductase.

Descripteurs :

Recherche bibliographique - Bases de données - Synthèse bibliographique - Plante - Métabolisme du Mevalonate - Isoprénoides

TITLE : The mevalonic pathway in plant cells.

Abstract :

Studies on mevalonic acid pathway and his derived products are numerous, most probably because of the synthesis track wealth and the interest taken in isoprenoids for medicine and biotechnology. Information sources about this subject are above all articles published in journals of plant physiology, biochemistry, molecular biology, and medicine, but also dissertations and books. This study first describes the search method employed in the aim of obtaining a bibliography as exhaustive as possible and tools implemented in this purpose, next it summarizes knowledge acquired of mevalonic acid anabolism and catabolism and instances results obtained about enzymes characterisation, especially about HMGR.

Keywords :

Bibliographic search - Online retrieval - Bibliographic synthesis - Plant - Mevalonic acid pathway - Isoprenoids

LISTE DES ABREVIATIONS EMPLOYEES

BDD : Bases de données ou Banques de données;
BC : Biosystematic codes;
CC : Concept codes;

AA : Acides aminés;
GA : Gibberellic acid;
HMGR : 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coA reductase;
IPP : Isopentenyl-pyrophosphate;
MVA : Mévalonate;
MVAP : Mévalonate-5-phosphate;
MVAPP : Mévalonate-5-pyrophosphate;

- TABLE DES MATIERES -

PREMIERE PARTIE : LA METHODE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

I - PRESENTATION DU SUJET :	
LE MEVALONATE DANS LA CELLULE VEGETALE	
OU, QUI, POURQUOI?	5
II - LES DIFFERENTES REPONSES ATTENDUES A L'ISSUE DE CETTE	
RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE	6
III - LE CHOIX DES CRITERES DE RECHERCHE	6
1 - PAR RECHERCHE MANUELLE	6
2 - PAR RECHERCHE AUTOMATIQUE	7
3 - LISTE DES TERMES PERTINENTS	7
IV - QUELLES BASES DE DONNEES EN LIGNE INTERROGER?	8
V - STRATEGIE DE RECHERCHE ET RESULTATS	9
1 - SERVEUR DIALOG EN ONESEARCH	10
2 - BIOSIS PREVIEWS SOUS DIALOG	11
3- REQUETES SOUS UNCOVER	11
4 - LISTES DE DISCUSSION DES NEWS	11
5- RESULTATS	12

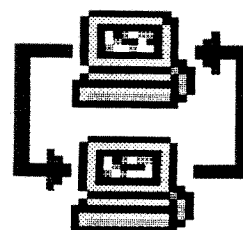
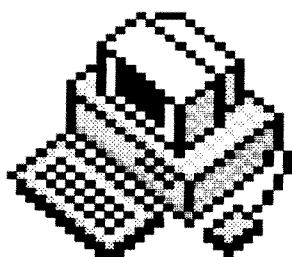
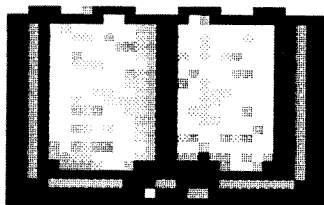
6 - CRITIQUE DE LA RECHERCHE	16
VI - CONCLUSION	17
DEUXIEME PARTIE : LA SYNTHÈSE DU SUJET	
<i>LE MÉVALONATE : UN COMPOSE INTERMEDIAIRE INDISPENSABLE DU METABOLISME DES COMPOSES ISOPRENOIDES (MÉVALONATE - ISOPRENOIDS PATHWAY)</i>	
I - INTRODUCTION GENERALE SUR LE METABOLISME DES COMPOSES ISOPRENOIDES CHEZ LES PLANTES	19
II - HMG-coA REDUCTASE	25
1 - CARACTERISATION ET ISOLATION DE LA 3-HYDROXY-3- METHYLGLUTARYL-COENZYME A REDUCTASE	25
2 - SIGNAUX CONTROLANT L'ACTIVITE DE LA 3-HYDROXY-3- METHYLGLUTARYL-COENZYME A REDUCTASE	27
3 - MECANISME DE REGULATION DE LA 3-HYDROXY-3- METHYLGLUTARYL-COENZYME A REDUCTASE	28
- pendant la transcription	28
- régulation par phosphorylation réversible	29
- le calcium	29
- compartimentation cellulaire	29
III - LES APPLICATIONS BIOTECHNOLOGIQUES	30
CONCLUSION	30
TROISIEME PARTIE : REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	
	31

PREMIERE PARTIE

LA METHODE DE

RECHERCHE

BIBLIOGRAPHIQUE



I - PRESENTATION DU SUJET : LE MEVALONATE DANS LA CELLULE VEGETALE.

OU, QUI, POURQUOI?

Cette recherche bibliographique m'a été demandée par le Professeur Doireau et Monsieur Gantet, du laboratoire de Physiologie végétale de l'Université François Rabelais, à Tours. L'équipe de chercheurs travaille depuis 1986 sur l'action du signal de suppression auxinique sur la biosynthèse des précurseurs terpéniques. Plus globalement, ce sujet concerne la régulation de la production *in vitro* des Alcaloïdes (dérivés secondaires du métabolisme du mévalonate) dans des suspensions cellulaires de *Catharanthus roseus*.

Plusieurs publications spécialisées sur cette recherche ont déjà été faites, cependant aucun article de "vulgarisation" n'est jamais paru. Le but de cette étude est donc de rédiger une synthèse des connaissances actuelles sur le sujet afin d'introduire et compléter bibliographiquement un article destiné à un public plus large que celui visé jusqu'à maintenant.

II - LES DIFFERENTES REPONSES ATTENDUES A L'ISSUE DE CETTE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE.

Le Mévalonate est un composé présent dans tous les organismes vivants. Chez les végétaux, il représente une étape-clef dans la synthèse de métabolites indispensables à leur survie (pigments photosynthétiques, hormones de croissance, terpènes, etc...). Pour établir un bilan des connaissances déjà acquises sur le Métabolisme du Mévalonate, il faut prendre en compte les études effectuées sur :

- la synthèse,
- les dérivés obtenus par sa transformation ou sa dégradation,
- les enzymes intervenant en amont et en aval du Mévalonate et leur régulation,
- la compartimentation des différents éléments biochimiques concernés,
- l'identification et le séquençage des gènes impliqués dans ce métabolisme,
- les applications biotechnologiques et médicales qui sont faites à partir du composé lui-même et de ses dérivés.

De plus, mes résultats devraient me permettre, si possible, de faire une comparaison entre les Plantes, les Levures et le règne Animal.

III - LE CHOIX DES CRITERES DE RECHERCHE.

1 - PAR RECHERCHE MANUELLE

Une liste de mots en langage libre a d'abord été établie, à partir des orientations précédemment définies, et ce en rapport avec Monsieur Doireau.

La plupart des informations n'étant accessibles que par un langage contrôlé (banques de données papier ou en ligne), il a donc fallu trouver des sources pour obtenir une liste de termes pertinents.

Dans cette optique, j'ai d'abord utilisé le fichier de la Bibliothèque Universitaire regroupant les références des monographies (en salle de prêt) et des publications (en salle chercheur) ainsi que le catalogue en ligne de la bibliothèque de l'E.N.S.S.I.B. Dans les deux cas, je n'ai trouvé que des références sur un domaine beaucoup trop large.

Par contre, il m'a été possible de consulter le thesaurus papier de la base de données PASCAL à l'E.N.S.S.I.B. qui contient un Index des Descripteurs en Français, et m'a fourni une équivalence en Anglais correspondant à un ou plusieurs termes, officiellement utilisés dans la base de données PASCAL.

Pour BIOSIS, qui s'interroge par des Concept Codes (CC), des Biosystematic Codes (BC) et des Super Taxonomic Groups spécifiques à la base, je me suis référée au Master Index (liste de vocabulaire donnant accès aux CC et aux BC, ainsi qu'à des termes contrôlés utilisés dans BIOSIS).

2 - PAR RECHERCHE AUTOMATIQUE

A partir de ma liste de termes contrôlés, une interrogation du Cd-Rom CD-THESES (base TELETHESES sur Cd-Rom) par Domaine, puis par mot-clefs a donné une seule référence, qui s'est avérée pertinente. Cela m'a permis de vérifier que mon équation de recherche donnait bien des réponses relatives à mon sujet.

J'ai aussi pu me baser sur un premier téléchargement de notices bibliographiques des BDD en ligne, interrogées sous le serveur DIALOG lors des séances de TP sur les BDD commerciales avec Mr JP Lardy.

3 - LISTE DES TERMES PERTINENTS

CONCEPTS ETUDIES	MOTS-CLEFS FRANCAIS / LATIN	MOTS-CLEFS ANGLAIS / LATIN
Cellule végétale	Cellule végétale	Plant cell
Métabolisme du Mévalonate	Compartiment cellulaire	Cellular Compartment
Séquençage / Régulation	Mévalonic Acid	Mevalonic Acid
Enzymes	Gène	Gene
	Régulation enzymatique	Enzymatic Regulation
	Régulation enzymatique	Enzymatic Regulation
	Enzyme	Enzyme
	HMG coA réductase	HMG coA reductase
	Mévalonate Kinase	Mevalonate Kinase
Biotechnologies et Médecine	Biotechnologie	Biotechnology
	Médecine	Medicine
	Aplications Médicales	Medical Applications
	Pharmacologie	Pharmacology
	Produits pharmaceutiques	Pharmacological Products
Biosystématique	Levure	Yeasts & Fungi
	Plantes	Plants
	Mammifères	Animals
	Humains	Humans
	Catharanthus Roseus	Catharanthus Roseus
	Nicotiana tabacum	Nicotiana tabacum

IV - QUELLES BASES DE DONNEES EN LIGNE INTERROGER?

Le sujet concernant à la fois la Physiologie végétale, les Biotechnologies, la Biologie Moléculaire, l'Ingénierie pharmaceutique et la Médecine, il aurait été trop difficile de choisir en recherche manuelle (par le guide DATABASES de DIALOG ou par le répertoire des BDD de l'ADBS) les BDD à utiliser. C'est pour cela que j'ai utilisé DIALINDEX sous le serveur DIALOG, qui permet de choisir une Supercatégorie (parmi 11) par laquelle sont accessibles simultanément toutes les BDD. La Supercatégorie se rapportant à mon sujet est ALLSCIENCE (Agriculture & Nutrition; Chemistry; Computer technology; Energy & Environnement; Medicine & Biosciences; Patents & Trademarks; Science & Technology).

?b411
? sf ALLSCIENCE

Dans Dialindex, il est possible d'interroger toutes les bases répertoriées dans la Supercatégorie avec une seule question. Le résultat obtenu correspond au nombre de notices qu'il est possible d'obtenir dans chaque base de données.

La question ne doit cependant pas être trop spécifique car chaque base possède, malgré les commandes définies par le serveur, son propre langage d'interrogation et ses propres intitulés de champs. Pour cette raison, il est préférable d'utiliser une équation de recherche simple.

De plus, il est impossible de visualiser les références directement dans Dialindex, ce service n'ayant pour but que d'indexer les informations en les classant par sujets.

S1	?s mevalon?
S2	?s plant? ?
S3	?s s1 and s2

Le serveur Dialog, crée en 1972, donne accès à 450 Bases de Données en ligne qui sont toutes consultées automatiquement dans DIALINDEX pour répondre à la question posée. Ma requête étant très large, j'ai obtenu des résultats dans plus de 50 BDD. L'interrogation de toutes ces bases n'étant pas à envisager, surtout du fait que certaines ne contiennent qu'un nombre très restreint de références, j'ai donc sélectionné celles qui présentaient le plus grand nombre de notices et qui traitaient de sujets relatifs à ma question.

N° de base	Intitulé et origine de la base	Domaine couvert	Nombre de références fournies
144	PASCAL (CNRS/INST) A partir de 1973	Sciences de la Vie, Physique, Chimie, Géologie, Médecine, Biotechnologies, Agriculture.	S1 784 S2 469746 S3 98
154	MEDLINE (NLM) A partir de 1985	Biomédecine, Nutrition, Biochimie, Biotechnologies, Pharmacologie, Hygiène, Toxicologie.	S1 843 S2 38259 S3 37
434	SCISEARCH (ISI) A partir de 1974	Sc. de la vie, Biochimie, Physique, Médecine, Biotechnologies.	S1 1286 S2 200622 S3 73
10	AGRICOLA (U.S. National Agricultural Library) A partir de 1979	Agriculture, Biotechnologie, Nutrition, Sc. des aliments, Sc. Veterinaires.	S1 156 S2 696412 S3 646
35	Dissertation Abstract Online (UMI) A partir de 1861	Thèses américaines	S1 151 S2 30075 S3 27
50	CAB Abstracts (CAB International) A partir de 1984	Agriculture, Biotechnologies, Nutrition, Environnement	S1 560 S2 1157951 S3 311
5	BIOSIS Previews (BIOSIS) A partir de 1985	Agriculture, Biotechnologie, Biochimie, Nutrition, Sc. des aliments, Sc. Veterinaires, Pharmacologie, Agriculture, Environnement, Nutrition, Biotechnologie, Toxicologie.	S1 S2 S3

V - STRATEGIE DE RECHERCHE ET RESULTATS.

Cette étape s'est faite à partir de la liste de mots clefs précédemment établie. Plusieurs stratégies ont été définies en fonction du serveur ou de la base. J'ai tout d'abord interrogé les bases Medline, Pascal, Agricola, SciSearch, Dissertation Abstract Online, Cab Abstracts; puis lors d'un stage de formation mis en place par l'URFIST, j'ai pu utiliser Biosis sous DIALOG; et enfin, plusieurs références m'ont été fournies par UNCOVER, ainsi qu'en réponse à des messages envoyés dans des listes de discussion des NEWS sous Internet.

Dans un premier temps, aucune limite n'a été prévue pour le choix de la période couverte, ni sur le(s) champ(s) dans le(s)quel(s) on souhaite localiser les mots clefs sélectionnés. Cependant, le nombre de références obtenues étant trop important, il a été décidé de ne continuer la recherche que sur les 10 dernières années.

Pour ce qui est du contenu de la question, il m'a été impossible de me limiter à des références ne se rapportant qu'à des organismes végétaux puisque je souhaitais obtenir des publications me permettant de faire une comparaison entre les différents règnes.

1 - SERVEUR DIALOG EN ONESEARCH.

Ayant 6 bases à interroger, l'interrogation de chaque base individuellement n'était pas à envisager. Le serveur DIALOG permet de faire des requêtes en OneSearch (utilisation de plusieurs bases simultanément). Cependant, cette option n'excluant pas le problème déjà rencontré dans Dialindex constitué par les différences syntaxiques de langage, il m'a fallu employer des requêtes générales pour limiter le taux de silence.

Enfin, l'équation de recherche est construite en anglais et les descripteurs trouvés dans l'index de la BDD PASCAL sont utilisés comme des mots clefs, cela pour l'adapter à toutes les BDD en ONESEARCH.

S1	?s mevalon?
S2	?s plant? ?
S3	?s S1 and S2
S4	?s biotechn?
S5	?s medic?
S6	?s pharm?
S7	?s enzyme? ?
S8	?s gene? ?
S9	?s S4 or S5 or S6
S10	?s S3 and (S7 or S8)
S11	?s S3 and S9
S12	?s S10 or S11
S13	RD S12
S14	?s S13/1985:1995

La commande **s** permet d'introduire toutes les questions (c'est une abréviation du terme anglais SET). La troncature simple (un caractère) est exprimée par deux points d'interrogation séparés par un espace : le plus souvent elle sert à obtenir les termes au singulier et au pluriel. Un point d'interrogation seul correspond à une troncature complexes (termes singuliers, pluriels, tous ceux ayant les mêmes lettres en début de mot et les termes composés).

La commande **RD** permet d'éliminer toutes les références en double : elle conserve en priorité les notices du premier numéro de base rentré, et ainsi de suite en suivant l'ordre.

2 - BIOSIS PREVIEWS SOUS DIALOG

Dans un premier temps, je me suis basée sur l'équation de recherche établie pour les autres bases, et une nouvelle liste a été conçue en utilisant les Index de Biosis.

S1	MEVALONATE OR MEVALONIC(W)ACID
S2	PLANTS OR FUNGI
S3	CC= 51518 PLANT PHYSIOLOGY, BIOCHEMISTRY AND BIO
S4	(CLONING OR MOLECULAR(W)SEQUENSE(W)DATA OR CC= 03504)
S5	S3 OR S4
S6	(BIO(W)TECHNOLOG? OR BIOTECHNOLOG?)
S7	CC= 54000 PHARMACOGNOSY AND PHARMACEUTICAL BOTAN
S8	CC= 51519 PLANT PHYSIOLOGY, BIOCHEMISTRY AND BIO
S9	S6 OR S7 OR S8
S10	S1 AND S2
S11	S10 AND S5
S12	S10 AND S9
S13	S11 OR S12
S14	S13/1985:1995

3- REQUETES SOUS UNCOVER

Uncover est une base publique qui contient des références sur les domaines des Sciences et Techniques, et Biomédecine. Elle a été créée par la Bibliothèque de l'Université du Colorado et est accessible par le logiciel TELNET à l'adresse Pac.Carl.Org (192.54.81.128) sous INTERNET. Sa consultation est gratuite, et il est possible de se faire envoyer les documents photocopiés ou faxés par un service payant. Cependant, l'indexation faite sur cette base reste "superficielle" et les notices ne comprennent qu'un nombre réduit de champs (Nom de(s) auteur(s), Titre et Source de la publication).

4 - LISTES DE DISCUSSION DES NEWS

Plusieurs messages ont été envoyés à des adresses de NEWS :

- bionet.cellbio
- bionet.photosynthesis
- bionet.plants
- fr.bio.general

5- RESULTATS

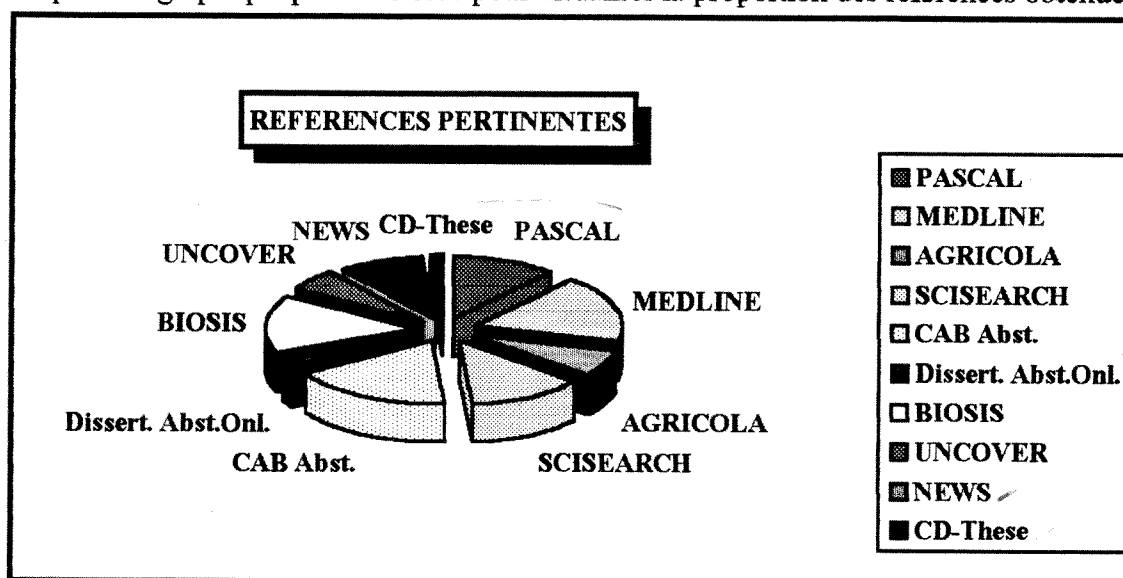
La sélection finale des références réellement pertinentes est une étape manuelle. Dans mon cas, elle a été suivie par les commanditaires de cette recherche. Le taux de pertinence que je vais être amenée à calculer correspond à un nombre de notices intéressantes et non à une pertinence en relation avec la question : c'est un moyen d'estimer la justesse de la requête par rapport au sujet lui-même.

De plus, j'ai utilisé la commande RD pour éviter de sortir des références en double en ONESEARCH, et il m'est impossible de savoir si les références éliminées étaient pertinentes ou sans intérêt. Le taux de pertinence que je vais prendre en compte est donc un pourcentage minimum.

Tableau des références obtenues dans toutes les recherches

NOM DE LA SOURCE	NOMBRE TOTAL DE REF.	NOMBRE DE REF. PERTINENTES	NOMBRE DE DOUBLONS	% DE PERTINENCE	% DE BRUIT
PASCAL	14	10	1	71%	29%
MEDLINE	26	15	4	58%	42%
AGRICOLA	6	6		100%	0%
SCISEARCH	24	11	2	46%	54%
CAB Abst.	54	15	1	28%	72%
Dissert. Abst. Onl.	8	2		25%	75%
BIOSIS	28	13	7	46%	54%
UNCOVER	5	5	3	100%	0%
NEWS	9	8	1	88%	12%
CD-Theses	1	1	0	100%	0%
TOTAL	175	75		43%	57%

Un premier graphique peut être créé pour visualiser la proportion des références obtenues :

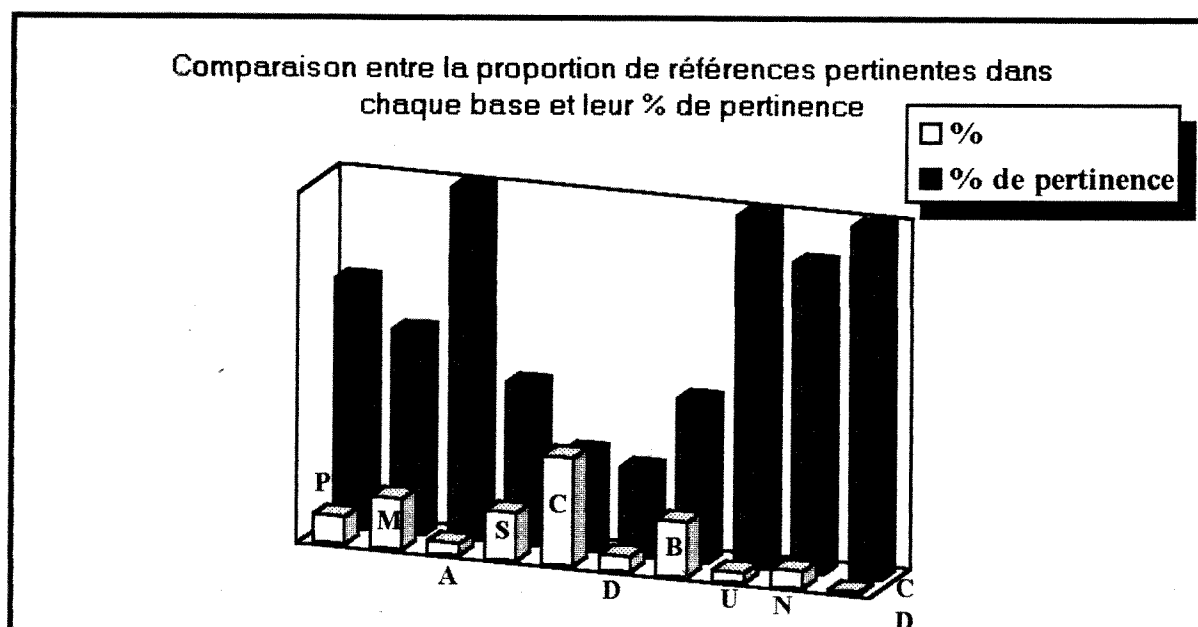


D'après ce graphique, le nombre de références pertinentes varie en fonction de mes sources.

Il est possible de les classer selon 3 groupes :

- Medline, CAB Abstract, Biosis, SciSearch et Pascal : bases importantes qui ont fourni un grand nombre de notices.
- les NEWS, Agricola, et Uncover : sources intéressantes mais limitées.
- Dissertation Abstracts Online et CD-Thèses : nombre de références très faible.

Cependant, l'évaluation de l'intérêt de chaque source dans cette recherche me paraît plus efficace en comparant le pourcentage de références de chaque base (calculé par rapport au total des références obtenues et noté % dans la légende) avec leur taux de pertinence.



P : PASCAL; M : MEDLINE; A : AGRICOLA; S : SCISEARCH;

Cette comparaison montre que des bases comme Agricola, UNCOVER, les NEWS et CD-Thèses ont un taux de pertinence très élevé mais ne procurent que peu de références. Le phénomène inverse est observé pour CAB Abstract. Par contre, les résultats fournis par Medline, Pascal, SciSearch et Biosis sont très concluants : pour mon sujet, ces quatre bases présentent le profil le plus intéressant; le nombre de références est moyen, mais elles sont en grande majorité exploitables.

Mes résultats m'ont aussi permis de faire une étude sur les journaux spécialisés qui ont fourni le plus d'articles. Les titres de revues apparaissant le plus, avec les articles les plus intéressants, sont Plant Cell Reports, Plant Physiology, Plant Physiology and Biochemistry, et Phytochemistry.

En comparant les dates de parution des articles, il aurait été possible de déterminer les périodes de recherches plus importantes sur le sujet. Cependant, une publication peut mettre jusqu'à deux ans avant de paraître dans un périodique ou une monographie; de plus la dernière parution datant du mois de Janvier 1995 prouve que des laboratoires ont obtenus de récents résultats (chose confirmée par la réponse par messagerie électronique d'un des chercheurs actuels sur le sujet de ces dernières investigations, J. Chappel).

6 - CRITIQUES DE LA RECHERCHE

L'étude du contenu des références obtenues a permis d'identifier un certain nombre de causes du taux de bruit, notamment la présence de textes relatifs au Mévalonate chez les animaux ou chez l'homme uniquement, ou bien des notices traitant du Cholestérol, ou encore des publications sélectionnées parce qu'elles citent l'utilisation de Mévalonate marqué (C14) ayant une origine végétale. Malheureusement, il m'aurait été impossible d'éviter ces résultats sous peine d'obtenir un taux de silence trop important. En effet, le Cholestérol apparaît dans 1 notice pertinente, et les termes "animals" et "human" interviennent dans le champ Mots Clefs de la majorité des notices. Cependant, les références contenant la mention de Mévalonate radioactif sont toutes inintéressantes dans ce cas; il était donc possible, mais non prévisible à l'avance, d'utiliser l'opérateur "sauf" pour exclure ces références de la liste bibliographique.

Pour, au contraire, compléter mes résultats, il m'était possible de comparer les listes des références bibliographiques présentes à la suite de chacun des articles dépouillés. Cette étape n'a pas été faite car ma recherche devait aboutir à une synthèse sur les grandes lignes du sujet, et non sur des détails trop spécifiques comme c'est souvent le cas pour les sources citées. Mais peut-être suis-je passée à côté de publications importantes par cette négligence?

Cette interrogation m'a permis de constater un autre problème, qui ne dépend pas de mon intervention : le fait d'interroger sous le serveur DIALOG en ONESEARCH, même en utilisant la commande RD (permettant élimination des doublons) n'a pas empêché la sortie de notices en double. En effet, 2 références pertinentes se sont avérées identiques, et n'ont pas été supprimées parce que le contenu de leur champ Auteur n'est pas le même. D'ailleurs, il m'a fallu aller vérifier ailleurs l'orthographe exacte des noms cités. Le même problème a été constaté pour une autre notice fournie 3 fois.

Enfin, mon sujet n'ayant pas eu des limites bien définies dès le début des interrogations, je ne peux définir exactement le temps qu'il nécessite pour être traité. Mon temps d'interrogation peut être estimé à 2h de requêtes et 8h de téléchargement de notices, en comptant la totalité des sources (DIALOG en ONESEArch, Biosis, les NEWS, et UNCOVER) et ce, étalé sur plusieurs semaines. La prise en compte du coût du temps en ligne ne nous a pas été demandée pour cette étude, cependant il serait intéressant de l'inclure à la description de la Recherche, car c'est un facteur non négligeable.

VI - CONCLUSIONS

Medline, Biosis, Pascal et SciSearch sont les bases les plus intéressantes à consulter dans le cadre de ma recherche. D'après mes résultats, l'interrogation de Cab Abstract, Agricola, et Dissertation Abstract n'était pas obligatoire. Par contre, UNCOVER, les NEWS et CD-Thèses, dont l'accès est gratuit à l'ENSSIB ont fourni des références récentes et très pertinentes. Dans le cas d'une mise à jour ultérieure de ce sujet, il est fort probable que les résultats présenteraient un profil similaire; cependant, si la question différait, ces conclusions ne seraient plus à prendre en compte.

Cette recherche m'a permis de mettre en évidence, par l'envoi de messages dans les NEWS, que malgré un choix judicieux des BDD à interroger, l'information scientifique existe sous beaucoup de formes (Publications, Monographies, Thèses, Brevets, etc...) et est très abondante. Il est impossible, dans l'état actuel des choses, de la connaître dans sa globalité, bien que les moyens de communication mis à notre disposition (OPAC, BDD commerciales accessibles en réseau, etc...) soient de plus en plus performants.

Enfin, j'ai constaté que toute recherche automatisée ne se suffit pas à elle-même dans le cadre d'une synthèse bibliographique : d'une part, l'utilisation des thesaurus papier m'a fait gagner beaucoup de temps pour la construction de l'équation de recherche; et d'autre part, l'informatique ne propose pas "encore" de structurer une requête, ni de faire le dépouillement puis le résumé de la synthèse des notices ou le classements des références bibliographiques à notre place. L'intervention d'une recherche manuelle effectuée par le documentaliste reste donc indispensable.

DEUXIEME PARTIE

LA SYNTHÈSE DU SUJET

LE MEVALONATE : UN COMPOSE INTERMEDIAIRE INDISPENSABLE DU METABOLISME DES COMPOSES ISOPRENOIDES.

(MEVALONATE - ISOPRENOIDS PATHWAY)

Les études portant sur les voies de biosynthèse et de catabolisme du Mévalonate dans la cellule végétale sont nombreuses et ont toutes une orientation similaire. Les enzymes intervenant dans ces voies métaboliques ainsi que leur régulation font l'objet de publications récentes, en particulier l'HMG-coA qui est l'enzyme la mieux connue à ce jour.

I - INTRODUCTION GENERALE SUR LE METABOLISME DES COMPOSES ISOPRENOIDES CHEZ LES PLANTES.

Le plus souvent, le métabolisme de biosynthèse des isoprénoides est qualifié de métabolisme du mévalonate. En effet, ce composé en C6, issu d'une réaction irréversible catalysée par l'HMG-coA, est un précurseur commun à la synthèse des nombreux isoprénoides (régulateurs de croissance, alcaloïdes, chlorophylles, caroténoïdes, transporteurs électroniques, etc...). Tous les atomes de carbone des composés isoprénoides sont dérivés du mévalonate.

Acetyl-coA → MVA (mévalonate)

La première étape de la synthèse du mévalonate est constituée par la condensation de deux molécules d'Acetyl-coA en Acetoacetyl-coA, catalysée par l'Acetyl-coA thiolase (E.C. 2.1.3.9). Puis une seconde condensation entre l'Acetoacetyl-coA et une troisième molécule d'Acetyl-coA donnent l'Hydroxy-methylglutaryl-coA (HMG-coA), par l'intervention de l'HMG-coA synthase (E.C. 4.1.3.5). Le passage de l'HMG-coA au mévalonate se fait grâce à l'HMG-coA réductase (E.C. 1.1.34).

Les deux enzymes intervenant dans cette étape ont été isolés chez le radis (*Raphanus sativus* L.) et chez *Catharanthus roseus* en tant que système enzymatique capable de convertir l'acetyl-coA en HMG-coA. C'est une double catolyse, et l'activité de ce complexe enzymatique peut être augmentée par Fe^{2+} . Chez *Catharanthus*, ces deux enzymes n'ont pas été isolées comme un complexe, mais il a été prouvé que leur intervention n'est pas dissociable. L'HMG-coA réductase sera décrite ultérieurement dans cette synthèse.

MVA → IPP (isopentenyl pyrophosphate)

L'acide mévalonique est converti en isopentenyl pyrophosphate par une série de réactions successives.

La première réaction de phosphorylation est catalysée par la Mévalonate kinase (E.C. 2.7.1.36) et permet la formation de mévalonate-5-phosphate (MVAP) à partir du MVA. Une seconde phosphorylation aboutit au mévalonate-5-diphosphate (MVAPP) grâce à la 5-phosphomévalonate kinase (E.C. 2.7.4.2). Ce dernier composé est ensuite transformé par décarboxylation et déshydratation en IPP, réaction catalysée par la mévalonate pyrophosphate anhydrodécarboxylase (E.C. 4.1.1.33).

Un cDNA de 1,64 kb codant pour la MVA kinase a été cloné par complémentation du gène *erg12-1* chez *Saccharomyces cerevisiae*, et sa séquence nucléotidique a été déterminée. Le séquençage des AA d'une protéine codée par la plus longue portion du gène a révélé une grande similitude entre l'enzyme présente chez les levures et les mammifères et celle isolée dans le règne végétal, en particulier pour ce qui est du taux d'hydrophobicité et de certaines régions conservées. Enfin, il a été constaté, par Southern Blot, qu'il n'existe probablement qu'un seul locus de ce gène dans le génome d'*Arabidopsis thaliana*.

Les trois enzymes catalysant cette étape ont récemment été étudiées, notamment les méthodes de séparation entre les enzymes et leur substrat; la technique adoptée consiste à utiliser une microcolonne Dowex 1, avec ensuite un marquage radioactif ([¹⁴C] mevanolactone, R-[5-¹⁴C]MVAP et R-[5-¹⁴C]MVAPP). Leur activité a été caractérisée à partir de feuilles de citronnier (*Cymbopogon* sp.) : la MVA kinase et la MVAP kinase sont dépendantes de la présence de l'ion Mg²⁺ et elles peuvent utiliser aussi bien l'ATP que le GTP ou le CTP; cependant, alors que les ions Mn²⁺ et Cd²⁺ n'agissent pas sur l'activité de la MVAP kinase, ils augmentent celles de la MVA kinase.

Chez *Nepeta cataria*, la présence de la MVA kinase a été démontrée dans les chloroplastes, ainsi que l'existence de deux isozymes avec des propriétés physiques différentes (autres que le pH optimum).

La MVA kinase isolée à partir du latex (chez *Hevea brasiliensis*) et des cotylédons (chez *Cucumis melo* et *Phaseolus vulgaris*) est inhibée par le geranyl, farnesyl, geranyl geranyl et phytyl pyrophosphate; ces inhibiteurs ne sont pas compétitifs par rapport au mévalonate, mais par rapport à l'ATP-Mg.

La MVAP kinase a été partiellement purifiée (chez *Hevea brasiliensis*); elle a été caractérisée comme acido-labile et sensible à la chaleur, et son activité est dépendante de la présence d'un groupement thiol.

L'existence de la MVAPP anhydrodécarboxylase a été démontrée chez *Hevea brasiliensis*, mais n'a pas été isolée.

IPP → Isoprénoïdes

Les composés isoprénoïdes et leurs dérivés, même s'ils ont pour même précurseur le mévalonate, l'IPP est le dernier composant de la chaîne de réactions à être commun à tous. De plus, ils sont nombreux et ont des propriétés très divers. Il n'est pas possible, pour ces raisons, de décrire simultanément toutes les voies de biosynthèse; chaque famille de dérivés sera donc abordée indépendamment.

Cependant, tous les composés isoprénoïdes sont obtenus par polymérisations (intervention des prényltransférases) et par cyclisations (catalysées par des monoterpènes, sesquiterpènes, et diterpènes synthases et cyclases).

Les prényltransférases permettent la formation de liaisons entre deux atomes de carbones appartenant à deux molécules différentes. Elles modifient rarement la stéréochimie ou la taille des constituants, et sont peu spécifiques (elles diffèrent en fonction de la taille des molécules).

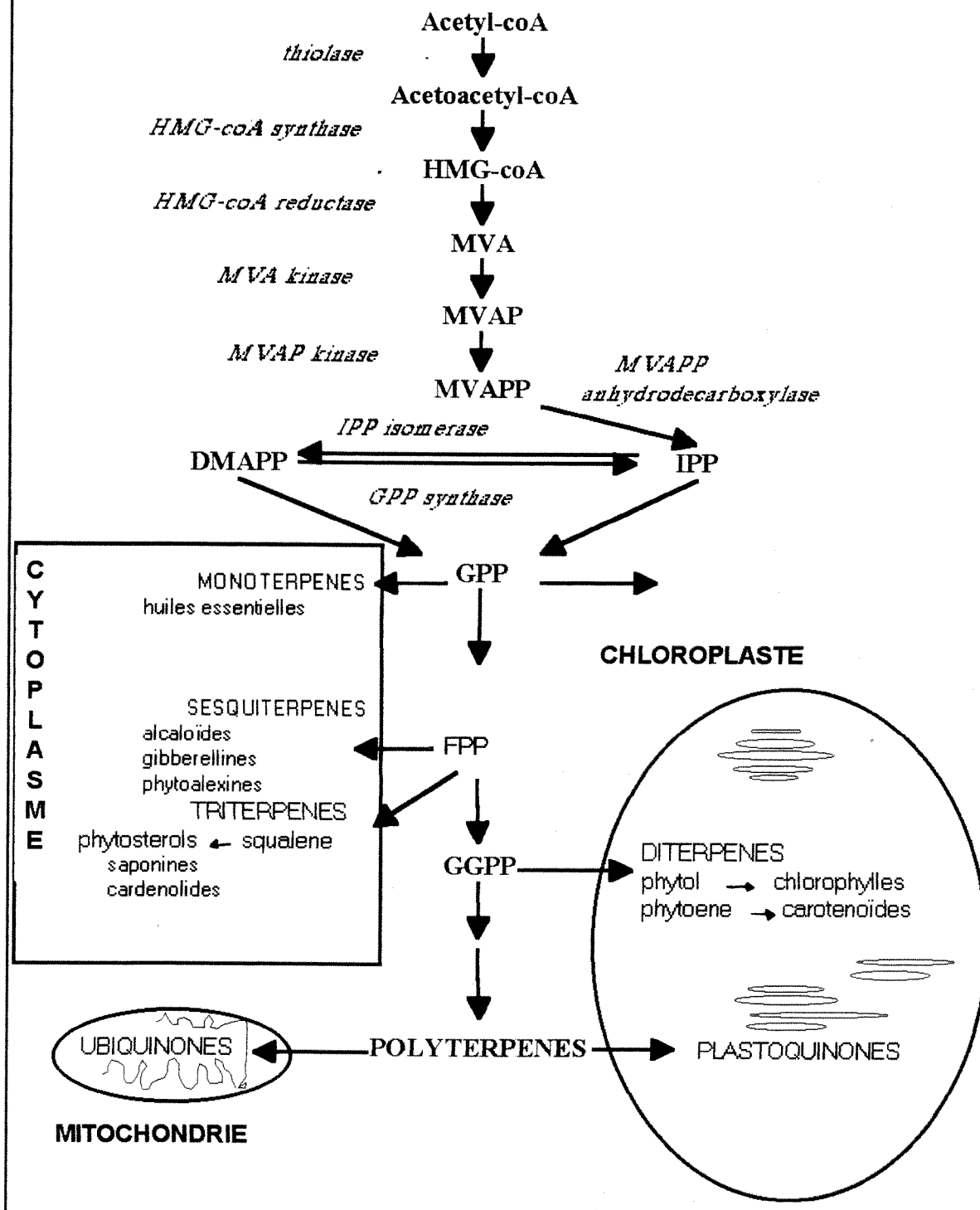
Les cyclases catalysent des cyclisations intramoléculaires; elles ont une action très spécifique de la molécule, même si elles peuvent avoir différents substrats.

D'autres enzymes intervenant dans la synthèse des isoprénoïdes ont été identifiées, telles que la squalène synthase, la phytoène synthase, les Cyt P450 hydrolases, ou encore les phytoènes désaturases.

L'étude du métabolisme des isoprénoïdes en est encore "à ses balbutiements", ce qui est certainement dû aux diverses limites rencontrées, telles que l'absence d'un protocole d'expérimentation reconnu comme efficace, ou le fait que les enzymes identifiées soient en quantités très faibles dans les cellules et présentent un turn-over particulièrement bas.

Malgré tout, il est possible d'établir un schéma général de ce métabolisme, en partant de l'acetyl-coA pour aboutir à des métabolites primaires et secondaires présents dans un grand nombre de végétaux, et de définir leur(s) principal(aux) rôle(s) dans la cellule et la plante entière.

METABOLISME DES COMPOSES ISOPRENOIDES DERIVES DU MEVALONATE



Classification des principaux isoprénoïdes

Les composés et leurs dérivés peuvent être divisés en deux catégories :

- les métabolites primaires constitués par les stérols, des régulateurs de croissance (cytokinines), les pigments photosynthétiques (chlorophylle a et b et caroténoïdes), les transporteurs électroniques (quinones et plastoquinones), et certaines protéines.

Ces composés sont qualifiés de primaires car ils sont indispensables à la survie de la plante au niveau du maintien de la structure membranaire et des voies métaboliques indispensables, de la photoprotection, et de la croissance du végétal.

- les métabolites secondaires incluant les monoterpènes (dont les huiles essentielles), les sesquiterpènes (alcaloïdes et par addition d'une molécule d'AA l'acide abscissique) et les diterpènes (gibberellines).

Ces dérivés du mévalonate sont considérés comme secondaires car ils ne sont pas déterminants pour le développement de la plante. Cependant, ils interviennent dans les relations plante/pathogènes et sont importants lors d'interaction avec le milieu (tels que des stress hydriques).

Hémiterpènes

Ce sont des molécules en C5 regroupant le Diméthylallyl pyrophosphate (DMAPP), l'Isopentenyl pyrophosphate (IPP), et autres isoprènes. Elles ne sont pas accumulées par les végétaux, mais représentent une étape dans la synthèse des dérivés du métabolisme du mévalonate.

Monoterpènes

Ce sont des composés terpéniques en C10 qui sont rarement accumulés chez les plantes, et constituent la majorité des huiles essentielles. Ils sont rapidement synthétisés et catabolisés, et pour cette raison, il est possible qu'ils jouent un rôle important dans le métabolisme végétal, ce qui n'a pas encore été démontré.

Sesquiterpènes

Dérivés terpéniques en C15 synthétisés par condensation de trois résidus isoprènes, ils sont rarement accumulés dans la plante et sont présents lors d'interactions plante/pathogènes. Ils regroupent certaines huiles essentielles, et les alcaloïdes. Parmi leurs dérivés se trouvent l'acide abscissique (acide carboxylique terpénique) et la xanthinine (lactone sesquiterpénique), deux régulateurs de croissance.

Diterpènes

Les diterpènes sont un groupe important de composés en C₂₀ dérivés du Geranyl geranyl phosphate. Parmi eux se trouvent des résines acides (chez les Gymnospermes), des phytotoxines fongiques, et les Gibbérellines (GAs).

Parmi les composés actuellement isolés, une cinquantaine présente une activité gibbérellique. Le seul diterpène isolé chez tous les végétaux est le phytol, qui est indispensable à l'activité biologique des chlorophylles.

Sesterpènes

Composés en C₂₅, ils sont peu connus. Ce sont toujours des phytotoxines, et ont été isolés chez un petit nombre de végétaux, champignons, insectes et éponges.

Triterpènes

Ce sont des dérivés en C₃₀, produits à partir de deux molécules de farnesyl pyrophosphate condensées bout à bout. Le squalène est le premier formé et est le précurseur de tous les autres triterpènes, ainsi que des stéroïdes. La majorité des composés de ce groupe sont des alcools; cependant on trouve aussi des formes libres (résines, latex) et des glycosides (saponines, cardenolides).

Les stéroïdes (ou sterols) sont des triterpènes (cycloartenol, cholesterol, campesterol, sitosterol, stigmasterol, etc...) synthétisés par tous les organes végétaux, à un taux qui varie en fonction de l'âge du tissu et d'un certain nombre de facteurs environnementaux. Le cholestérol, longtemps considéré comme un stérol spécifique du règne animal, a été isolé chez les végétaux dans les années 1970, notamment chez *Solanum* et *Nicotiana* dont il est un composant majeur.

Caroténoïdes

Ce sont des pigments isoprénoïdes de nature lipidique, présents dans tout le règne végétal. Parmi les 400 composés déjà identifiés de cette famille, les mieux connus sont les hydrocarbures insaturés, tels que les carotènes (α et β), et leurs dérivés xanthophylliques (zéaxanthine).

Polyterpènes

Ce sont des polymères de haut poids moléculaire (longues chaînes d'hydrocarbures dont l'élément commun est en $(C_5H_8)_n$), toujours présents sous forme de latex.

Polyprénols

Ce sont des alcools terpéniques regroupant par exemple le spadicol (*Arum maculatum*) et le solanesol (*Nicotiana tabacum*); leur rôle est peu connu.

Quinones

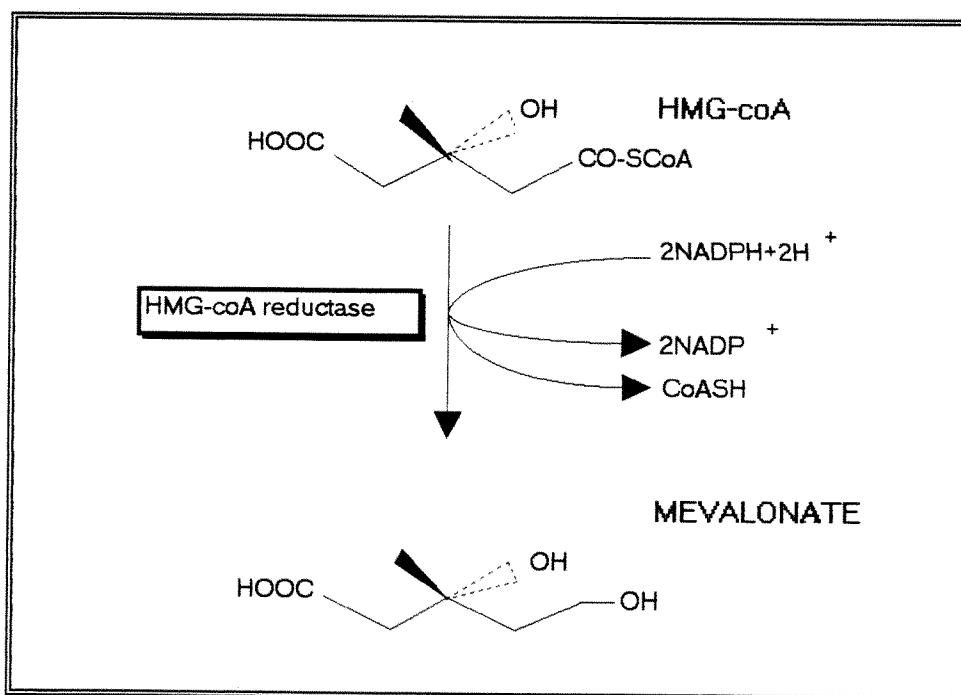
Dans les cellules eucariotes photosynthétiques, ces composés sont le plus souvent localisés dans les chloroplastes et comprennent les plastoquinones, les ubiquinones, les phyloquinones et les tocophérols.

Les plastoquinones et les ubiquinones jouent un rôle très important dans les réactions de photophosphorylation ainsi que dans la chaîne respiratoire, en tant que transporteurs électroniques.

II - HMG-COA REDUCTASE

1 - CARACTERISATION ET ISOLATION DE LA 3-HYDROXY-3-METHYLGLUTARYL-COENZYME A REDUCTASE

La 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMGR; mevalonate : NADP oxydoréductase, acylation du coA, E.C. 1.1.1.34) catalyse la réaction de déacylation réductive qui permet le passage de l'HMG-coA au mévalonate : la réduction du groupement thiol estérifié du C1 de l'HMG-coA conduit à la formation d'une fonction alcool primaire en C5 du MVA.



Présente aussi bien chez les plantes, les bactéries, les champignons, les levures, que chez les mammifères et l'homme, l'HMGR joue dans tous les cas le rôle d'enzyme limitante dans la synthèse des isoprénoides, et en particulier celle des stérols.

C'est une enzyme inter-membranaire dont les caractéristiques enzymologiques varient en fonction du type d'organisme, mais dont les propriétés catalytiques et la séquence d'acides aminés sont assez proches.

Chez les végétaux, elle est caractérisée par une activité spécifique élevée (7,000-8,000 nmol de mévalonate formée par minute et par mg de protéines) Cette activité est comparable à celle déterminée chez les levures et dans les cellules hépatique du rat.

Dans les graines de petit pois, deux enzymes ont été trouvées : l'une provenant des plastes, l'autre de membranes microsomaes. Ce sont deux isozymes HMGR ayant des propriétés cinétiques et une régulation différentes. Elles se distinguent entre autre par leur affinité pour le substrat (K_m par rapport à l'HMG-coA) et leur pH optimum : 6,9 pour l'enzyme du réticulum endoplasmique, et 7,9 pour l'autre.

Plusieurs méthodes de purification de l'HMGR ont été utilisées. La plupart correspond à une solubilisation de l'enzyme (par digestion trypsique, ou par action d'un composé appartenant à la famille des éthers par exemple). Ensuite, elles diffèrent par le fait qu'elles emploient ou non un détergent. Dans le premier cas, après précipitation avec $(NH_4)_2SO_4$, intervient une séparation par chromatographie sur colonne DAE-Sephadex, bleu-dextran-agarose et le substrat HMG-coA-hexane-agarose. Dans le second cas, le surnageant obtenu par solubilisation est passé sur une colonne de Sephadex avec un tampon phosphate (pH 7,5) contenant des proportions millimolaires d'EDTA, de DTT, et 20% de glycérol.

Le poids moléculaire peut être estimé par l'étude des pics sur le profil obtenu par chromatographie liquide haute performance, ou par l'étude des fragments protéiques isolés par électrophorèse sur polyacrilamide gel.

Dans le règne animal, l'HMGR a été identifiée comme étant une enzyme monomérique de 90-97 kDa; chez les levures, son poids moléculaire est de 264 kDa correspondant à quatre sous-unités. La protéine isolée chez la pomme de terre (*Solanum tuberosum* L.) est une enzyme dimérique de 110 kDa, regroupant deux sous-unités de 55 kDa chacune. Celle trouvée chez le radis (*Raphanus sativus* L.) a un poids moléculaire de 180 kDa, et est formée de quatre sous-unités de 45 kDa.

Le séquençage de la protéine isolée chez *Arabidopsis thaliana* a prouvé une grande similitude dans la structure du site catalytique (séquence de 407 acides aminés situés dans la partie C-terminale de la chaîne, résidus 172 à 579 chez *A. thaliana*) avec le site catalytique de l'enzyme présente chez le Hamster, les levures, l'humain et la *Drosophylla*.

La région N-terminale de la chaîne aminée aurait seulement deux domaines transmembranaires, contrairement aux autres organismes présentant sept régions transmembranaires.

Une grande différence est observée entre les plantes et les autres organismes au niveau de la compartimentation cellulaire de l'enzyme : dans tous, elle est localisée dans le cytoplasme, contrairement aux végétaux où on la trouve dans les mitochondries, les chloroplastes et le réticulum endoplasmique.

Chez *A. thaliana*, deux gènes ont été isolés (HMG1 ET HMG2) à partir de fractions microsomales. L'*Arabidopsis thaliana* a été choisie car elle représente un modèle idéal pour des études génétiques et moléculaires, de par la petite taille de son génome et le court cycle de développement qu'elle possède. L'hybridation de fragments BamHI, EcoRI, et Xba I obtenus dans des banques génomiques provenant d'*A. thaliana* a permis d'isoler des cDNA du génome. Des enzymes de restriction ont été utilisées pour fragmenter l'ADN (correspondant aux séquences palindromiques précédemment mentionnées) et les différents brins obtenus ont été séparés par Southern blot. Le séquençage s'est fait par sous-clonage des fragments de cDNA dans des plasmides appropriés, puis par utilisation de la méthode didéoxy-terminale.

Les gènes HMG1 et HMG2 sont tous les deux constitués de quatre exons (régions codantes) et de trois courts introns (régions "muettes" parce qu'excisées lors de la transcription) qui interrompent la séquence dans des zones équivalentes. Ils présentent de grandes similitudes dans les parties codantes (exons codant pour les domaines transmembranaires et le site catalytique de l'enzyme), mais ils diffèrent par la structure des régions terminales en 3' et 5'. Le produit de la transcription de l'HMG1 est détecté dans tous les tissus de la plante, alors que la présence de mRNA issu de l'expression du gène HMG2 n'a été prouvée que dans les racines des jeunes graines. L'enzyme issue de l'expression d'HMG2 n'a pas été isolée ailleurs et présente une divergence de forme avec les autres; cependant les deux protéines enzymatiques traduites sont des protéines transmembranaires insérées dans la membrane du réticulum endoplasmique.

2 - SIGNAUX CONTROLANT L'ACTIVITE DE LA 3-HYDROXY-3-METHYLGLUTARYL-COENZYME REDUCTASE

L'HMG-coA reductase étant une enzyme clef dans la production de composés intervenant dans d'importantes et très diverses fonctions, il apparaît comme normal qu'elle soit contrôlée par de nombreux facteurs internes et externes à la plante. A partir des connaissances du génome récemment acquises, l'étude des mécanismes de modulation de son action catalysante a été facilitée.

Le premier type de contrôle est le stade de développement de sorganes végétaux; notamment, l'activité de l'enzyme et le nombre de mRNA sont très importants dans les premiers stades de développement du fruit. Le contraire est constaté dans le fruit à maturation.

Dans les graines de maïs, le taux d'activité le plus élevé est observé lors des stades de rapides divisions mitotiques : 10 jours après la pollinisation dans le sac embryonnaire et l'embryon. Pendant la maturation de la graine, l'activité de l'HMGR décroît jusqu'à un cinquième du taux maximum. Lors de la décantation, les activités dans l'embryon et le sac embryonnaire chutent jusqu'à leur minimum. Dans les graines germées à la lumière, l'HMGR des racines a une activité beaucoup plus importante que dans l'hypocotyle; à l'obscurité, les deux activités sont équivalentes, mais beaucoup plus faibles.

Dans la plante, les plus importants taux d'activité de l'HMGR sont démontrés dans les zones de forte croissance, telles que les méristèmes apicaux; au contraire le substrat de la réaction est peu transformé dans les parties présentant peu ou pas de croissance cellulaire.

L'activité de l'enzyme est beaucoup plus importante dans les bourgeons de la graine que dans ses premières feuilles à l'état adulte.

Un deuxième facteur, externe celui-là, intervient comme signal contrôlant l'HMGR : la lumière. Les phytochromes sont responsables de la transduction du signal, et l'enzyme a une activité qui augmente lorsqu'après une période à l'obscurité, la plante reçoit de la lumière rouge.

Les infections par des agents pathogènes interviennent aussi, par l'intermédiaire des éliciteurs, dans le taux d'activité de l'HMG-coA. En effet, l'enzyme catalyse une étape limitante dans la synthèse d'isoprénoïdes permettant la protection du végétal dans les relations plante/pathogène.

In vivo, l'activité de l'HMGR est modulée par les produits du métabolisme des composés isoprènes. Certains phytostéroïdes l'inhibent (cholesterol et stigmastérol), ainsi que l'acide abscissique; au contraire les gibberellines et la zéatine augmentent l'activité de l'enzyme. L'auxine et la 2-4 D n'ont aucune action à ce niveau. Une question se pose à propos des "hormones" végétales : leur action régulatrice est-elle le fait de leur nature isoprène ou de leur appartenance aux régulateurs de croissance?

Certains résultats obtenus par addition de mevinoline (inhibiteur spécifique de l'enzyme) ou d'un composé équivalent démontreraient un contrôle par feedback négatif des isoprénoïdes sur l'HMGR.

3 - MECANISME DE REGULATION DE LA 3-HYDROXY-3-METHYLGLUTARYL-COENZYME REDUCTASE

- PENDANT LA TRANSCRIPTION

L'activité de l'HMGR est en partie régulée par le nombre de ses mRNA. Un certain nombre d'études ont démontré que l'augmentation de l'activité de l'enzyme est proportionnelle au taux de mRNA dans la cellule. La caractéristique majeure de cette régulation est la différence d'induction qui existe, lors de la transcription, entre les gènes codant pour l'enzyme. Chez *Hevea brasiliensis*, trois familles de gènes ont été trouvées : hmg1, hmg2, et hmg3. La première est inducible par l'addition d'éthylène, alors que les gènes hmg3 sont constamment transcrits.

Ces trois familles ont aussi été étudiées chez la pomme de terre, le radis, le pois, chez *Arabidopsis thaliana* et la tomate. Lorsqu'on blesse un plant de pomme de terre, on constate une augmentation de la quantité de mRNA transcrits à partir des gènes de la classe ; cette induction est supprimée par traitement du végétal avec de l'acide arachidonique (un éliciteur) ou en l'infectant par un pathogène spécifique (*Phytophthora infestans*).

Chez *Camptotheca acuminata*, la présence de transcrits des gènes *hmg1* a été prouvée par Northern blot uniquement dans les graines. L'expression du promoteur *hmg1* par fusion avec le gène de la glucuronidase GUS dans des tabacs transgéniques a montré une activité promotrice dans les cellules épidermiques des jeunes feuilles. Le promoteur *hmg1* est aussi inductible lors d'une blessure de la plante transgénique, induction supprimée par le méthyl jasmonate.

- REGULATION PAR PHOSPHORYLATION REVERSIBLE

Cette régulation est post-transcriptionnelle. In vitro, l'HMGR est inhibée par l'addition d'ATP-Mg, et est réactivée par l'action de phosphatases. L'HMGR kinase inhibe les enzymes purifiées chez les plantes et chez les mammifères.

- LE CALCIUM

La régulation de l'HMGR fait aussi intervenir le Ca^{2+} et la calmoduline; cependant les études ayant porté sur ce sujet ne sont pas facilement interprétables : la calmoduline Ca^{2+} dépendante augmenterait l'activité de l'enzyme (chez *Hevea brasiliensis*) par l'intermédiaire de phosphorylations réversibles enzymatiques. Mais les résultats d'autres travaux s'opposent à cette explication, et cette régulation n'est pas clairement définie (notamment, les interprétations varient en fonction des préparations).

- COMPARTIMENTATION CELLULAIRE

La biosynthèse des isoprénoïdes dans la plante est localisée dans différents compartiments cellulaires tels que les chloroplastes (pour les caroténoïdes), les mitochondries (ubiquinones), et le cytoplasme (stérols). La régulation se fait par la composition des différents environnements chimiques et par la perméabilité des membranes pour le substrat, les intermédiaires et les produits du métabolisme ainsi que pour diverses protéines.

Cependant, même si la compartimentation cellulaire des isoprénoïdes est prouvée et les différents composés localisés, deux hypothèses portent sur la compartimentation de l'HMGR : soit les trois localisations cellulaires (chloroplaste, mitochondrie et cytoplasme) possèdent chacune une voie de biosynthèse des isoprénoïdes indépendante de deux autres, soit le métabolisme du mévalonate se déroule dans le cytoplasme jusqu'à la formation de l'IPP, qui est transféré dans les plastes et les mitochondries où sont formés les autres dérivés. La compartimentation de l'HMGR à l'intérieur de la cellule rend sa régulation encore plus complexe à étudier.

III - LES APPLICATIONS BIOTECHNOLOGIQUES

Les utilisations des composés dérivés du mévalonate sont nombreuses. Les isoprénoïdes représentent un intérêt "direct" en tant que substance employée en médecine, ou "indirectement" comme régulateurs de croissance et signaux modulateurs d'autres voies métaboliques.

Parmi les isoprènes, on trouve le latex, le composé de base du chewing-gum (tous deux des polyterpènes). Les triterpènes ont une activité pharmacologique, spécialement au niveau cardiaque (cardénolides). L'acide bryonolique, un triterpène pentacyclique, agit comme un désensibilisateur dans les allergies anaphylactiques cutanées. Les caroténoïdes sont aussi utilisés en pharmaco-cosmétologie pour la prévention des effets du soleil sur la peau, mais ce sont aussi des colorants naturels. Les stérols ont des propriétés hormonales. Les corticostéroïdes stimulent la croissance cellulaire. D'autres stérols, tels que les glycosides tonocardiaques, la digitonine, et la progestérone, sont présents dans la plante. Ils n'y jouent qu'un rôle mineur, alors qu'ils sont prépondérants chez l'animal et l'homme. Le taxol, un diterpénoïde isolé à partir du bois du Pin du Pacifique est un agent anticancéreux.

Chez les mammifères et l'être humain, l'HMGGR régule la synthèse du cholestérol, et à taux élevé, cet isoprénoïde est responsable de l'athérosclérose, la maladie la plus représentée dans les populations "industrialisées". Des études chez la plante ont démontré que l'HMGGR était régulée par feedback négatif lorsqu'on ajoutait une grande quantité d'un de ces dérivés; l'administration d'un isoprène serait peut être un moyen de soigner les personnes ayant un taux de cholestérol trop élevé.

CONCLUSION

Cet article démontre la richesse du "métabolisme du mévalonate" permettant la synthèse des isoprénoïdes. Les études faites sur l'HMGGR sont loin d'être complètement satisfaisantes, en particulier sur son activité et sa caractérisation (enzymologique et moléculaire). Les récentes recherches menées ont beaucoup augmenté nos connaissances, quand aux applications médicales des dérivés de cette voie métabolique et à la régulation de son enzyme limitante, l'HMG-coA reductase. Cependant, l'étape visée par la biologie moléculaire n'a pas encore été atteinte, à savoir la synthèse de molécules chimériques à partir de plantes transgéniques.

TROISIEME PARTIE
REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

I - METABOLISME DU MEVALONATE : GENERALITES

- [1] AYABE, S.; TAKAMO, H.; FUJITA, T.; FURUYA, T.; HIROTA, H.; TAKAHASHI, T.
Triterpenoid biosynthesis in tissue cultures of Glycyrrhiza glabra var. glandulifera.
Plant Cell Reports, 1990, vol. 9, n°4, p.181-184, 13 réf.
ISSN : 0721-7714

- [2] BACH, T.J.; RAUDOT, V.; VOLLACK, K.U.; WEBER, T.; ZEILER, S.
Further-studies on the enzymatic conversion of acetyl-coenzymeA into 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzymeA in radish.
Plant Physiology and Biochemistry, 1994, vol. 32, n°6, p.775-783, 34 réf.
ISSN : 0981-9428

- [3] BACH, T.J.; BORONAT, A.; CAELLES, C.; FERRER, A.; WEBER, T.; WETTSTEIN, A.
Aspects related to mevalonate biosynthesis in plants.
Lipids, 1991, vol. 26, n°8, p.637-48
ISSN : 0024-4201

- [4] BACH, T. J.; WEBER, T.; MOTEL, A.
Biochemistry of the mevalonic acid pathway to terpenoids. Some properties of enzymes involved in the biosynthesis and metabolism of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA in plants.
New York : TOWERS, G.H.; STAFFORD, H.A.; 1990.
Recent advances in phytochemistry, vol. 24, p.1-82, 239 réf.
ISBN : 0-306-43604-3

- [5] BACH, T.J.;
Current trends in the development of sterol biosynthesis inhibitors: early aspects of the pathway.
Journal of the American Oil Chemists' Society, 1988, vol. 65, n°4, p.591-595.
ISSN : 0003-021X

- [6] BACH, T.J.; WEBER, T.
Enzymology of mevalonic acid synthesis in plants.
Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1988, vol. 369, n°1, p.20-21

- [7] **BACH T J**
Synthesis and metabolism of mevalonic acid in plants.
Plant Physiol. Biochem., 1987, vol. 25, n°2, p.163-178

- [8] **BEALE, M.H.; MAC MILLAN, J.**
The biosynthesis of C5-C20 terpenoid compounds.
Natural products reports : a journal of current developments in bio-organic chemistry, 1988, vol. 5, n°39, p.247-264.
ISSN : 0265-0568

- [9] **BJORK, L.O.**
Studies on technic for the improvement of secondary metabolism derived from squalene in tissue cultures of higher plants.
Dissertation Abstract International, 1990, vol. 53/02-C, p.339
ISBN : 91-554-2603-4

- [10] **BRUCKNER, B.**
Regulation of gibberellin formation by the fungus Gibberella fujikuroi.
Ciba Found Symp., 1992, vol. 171, p.29-143, 15 réf.
ISSN : 0300-5208

- [11] **CHAPPEL, J.**
The biochemistry and molecular biology of isoprenoid metabolism.
Plant Physiology, 1995, vol. 107, p.1-6, 30 réf.

- [12] **CHAPPEL, J.; LANKEN, C.; VOGELI, U.; BHATT, P.**
Sterol and sesquiterpenoid biosynthesis during a growth cycle of tobacco cell suspension cultures.
Plant Cell Reports, 1989, vol. 8, n°1, p.48-52, 28 réf.
ISSN : 0721-7714

- [13] **CHAPPEL, J.; NABLE, R.**
Induction of sesquiterpenoid biosynthesis in tobacco cell suspension cultures by fungal elicitor.
Plant Physiology, 1987, vol. 85, n°2, p.469-473, 26 réf.
ISSN : 0032-0889

- [14] **CLASTRE, M.**
Purification et caracterisation de la geranyl diphosphate synthetase de cellules de Vitis vinifera L. cv Muscat de Frontignan cultivees in vitro.
[Purification and characterization of geranyl diphosphate synthase from Vitis vinifera L. cv Muscat de Frontignan cell cultures.]
AMBID, C., dir.; Th. Doc. (France), 1993, 105 p., 176 réf.

- [15] CROWELL, D.N.; SALAZ, M.S.
Inhibition of growth of cultured tobacco cells at low concentrations of lovastatin is reversed by cytokinin.
 Plant Physiology, 1992, vol. 100, n°4, p.2090-2095, 28 réf.
 ISSN : 0032-0889

- [16] CURRY, K.J.
Initiation of terpenoid synthesis in osmophores of Stanhopea anfracta(Orchidaceae): a cytochemical study.
 American Journal of Botany, 1987, vol. 74, n°9, p.1332-1338, 20 réf.
 ISSN : 0002-9122

- [17] FITCH, M.E.; MANGELS, A.; REED, A., WENDY A.
Microbiological Screening of Mevalonate-Suppressive Minor Plant Constituents.
 Journal of agricultural and food chemistry, 1989, vol. 37, n°3, p.687

- [18] FULTON, D.C.; KROON, P.A.; MATERN, U.; THRELFALL, D.R.; WHITEHEAD, I.M.
Inhibition of phytosterol biosynthesis in elicitor-treated cultures of Ammi majus.
 Phytochemistry, 1993, vol. 34, n°1, p.139-145, 14 réf.
 ISSN : 0031-9422

- [19] GERSHENSON, J.; CROTEAU, R.B.
Terpenoid biosynthesis: The basic pathway and formation of monoterpenes, sesquiterpenes, and diterpenes.
 USA : Moore, T.S.Jr., 1993
 Lipid metabolism in plants, p.339-388.
 ISBN : 0-8493-4907-9

- [20] GERSHENSON, J.; CROTEAU, R.B.
Biochemistry of the mevalonic acid pathway to terpenoids. Regulation of monoterpene biosynthesis in higher plants
 New York : TOWERS, G.H.; STAFFORD, H.A.; 1990.
 Recent advances in phytochemistry, vol. 24, p.99-160, 239 réf.
 ISBN : 0079-9920

- [21] HATA, S.; SHIRATA, K.; TAKAGISHI, H.; KOUCHI, H.
Accumulation of rare phytosterols in plant cells on treatment with metabolic inhibitors and mevalonic acid.
 Plant and Cell Physiology, 1987, vol. 28, n°4, p.715-721, 20 réf.
 ISSN : 0032-0781

- [22] HEINTZE, A.; RIEDEL, A.; SCHLITZ, G.
Formation of chloroplast isoprenoids from pyruvate and acetate by chloroplasts from young spinach plants. Evidence for a mevalonate pathway in immature chloroplasts.
Plant physiology and biochemistry, 1994, vol. 32, n°6, p.791

- [23] HISER, L.; BASSON, M.E.; RINE, J.
ERG10 from Saccharomyces cerevisiae encodes acetoacetyl-CoA thiolase
J. Biol. Chem., 1994, vol.269, n°50, p.31383-31389
ISSN : 0021-9258

- [24] KLEINIG, H.
The role of plastids in isoprenoid biosynthesis.
Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol., 1989, vol. 40, p.39-59, 83 réf.

- [25] LALITHA, R.; GEORGE, R.; RAMASARMA, T.
Mevalonate-metabolizing enzymes in Arachis hypogaea.
Molecular and cellular biochemistry, 1989, vol. 87, n°2, p.161-170.
ISSN : 0300-8177

- [26] LALITHA, R.; RAMASARMA, T.
Role of mevalonate-metabolizing enzymes in the biosynthesis of isoprenoid compounds in plants.
Journal of scientific & industrial research, 1987, vol. 46, n°9, p.386-404, 275 réf.
ISSN : 0022-4456

- [27] LALITHA, R.; RAMASARMA, T.
Mevalonate phosphorylation in lemon grass leaves.
Indian Journal of Biochemistry & Biophysics, 1986, vol. 23, n°5, p.249-253, 18 réf.
ISSN : 0301-1208

- [28] LALITHA, R.; GEORGE, R.; RAMASARMA, T.
Mevalonate decarboxylation in lemon grass leaves.
Phytochemistry, 1985, vol. 24, n°11, p.2569-2571, 12 réf.
ISSN : 0031-9422

- [29] LUTKE-BRINKHAUS, F.; KLEINIG, H.
Formation of isopentenyl diphosphate via mevalonate does not occur within etioplasts and etiochloroplasts of mustard (Sinapis alba L.) seedlings.
Planta, 1987, vol. 171, n°3, p.406-411, 24 réf.
ISSN : 0032-0935

- [30] **MAC CASKILL, D.; CROTEAU, R.**
Procedures for the isolation and quantification of the intermediates of the mevalonic acid pathway.
 Anal. Biochem., 1993, vol. 215, n°1, p.142-149
 ISSN : 0003-2697
- [31] **MORENO, P.R.H.; VAN DER HEIJDEN, R.; VERPOORTE, R.**
Effect of terpenoid precursor feeding and elicitation on formation of indole alkaloids in cell suspension cultures of Catharanthus roseus.
 Plant cell reports, 1993, vol. 12, n°12, p.702-705, 28 réf.
 ISSN : 0721-7714
- [32] **NASIRI, A.**
A Study in the use o tissue cultures of Nicotiana tabacum L. and Nicotiana glauca L. for the production of terpenes in vitro and in vivo.
 Dissertation Abstracts International, 1994, vol. 55/04-C, p.1195
 ISBN : 91-554-3314-6
- [33] **OULMOUDEN, A.**
Contribution à la génétique moléculaire de la levure Saccharomyces cerevisiae : isolement et caractérisation du gène ERG12 codant pour la mévalonate kinase
 KARST, F., dir.; Th. doc., 1991
- [34] **PASESHNICHENKO, V.A.**
Advances in the study of physiological-activity of terpenoids and steroids.
 Biochemistry (RUSSIA), 1992, vol. 57, n°7, p.676-688, 102 réf.
 ISSN : 0006-2979
- [35] **PHINNEY, B.O.; SPRAY, C.R.**
Biochemistry of the mevalonic acid pathway to terpenoids. Plant hormones and the biosynthesis of gibberellins : the early-13-hydroxylation pathway leading to GA.
 New York : TOWERS, G.H.; STAFFORD, H.A.; 1990.
 Recent advances in phytochemistry, vol. 24, p. 203-218
 ISSN : 0079-9920
- [36] **PIAZZA, G. J.; HOLZWARTH, J. A.**
Enhancement of terpenoid biosynthesis from mevalonate in a fraction of the latex from Euphorbia lathyris.
 Plant Physiology, 1989, vol. 89, n°2, p.681-686, 12 réf.
 ISSN : 0032-0889

- [37] Plant Biotechnology Institute, National Research Council, Saskatoon, Canada.
Cell culture and somatic cell genetics of plants.
 San Diego : CONSTABEL, F.; VASIL, I.K., 1988
 Phytochemicals in plant cell cultures, vol. 5
 ISBN : 0-12-715005-6
- [38] RANDALL, S.K.; MARSHALL, M.S.; CROWELL, D.N.
Protein isoprenylation in suspension-cultured tobacco cells.
 Plant Cell, 1993, vol.5, n°4, p.433-442, 71 réf.
 ISSN : 1040-4651
- [39] REDDY, A.R.; DAS, V.S.R.
Chloroplast autonomy for the biosynthesis of isopentenyl diphosphate in guayule (Parthenium argentatum Gray).
 New Phytologist, 1987, vol. 106, n°3, p.457-464, 26 réf.
 ISSN : 0028-646X
- [40] REN, Z.; GOULD, M.N.
Inhibition of ubiquinone and cholesterol synthesis by the monoterpene perillyl alcohol.
 Cancer Lett., 1994, vol. 76, n°2-3, p.185-90,
 ISSN : 0304-3835
- [41] RIOU, C.; TOURTE, Y.; LACROUTE F.; KARST F.
Isolation and characterization of a cDNA encoding Arabidopsis thaliana mevalonate kinase by genetic complementation in yeast.
 Gene, 1994, vol. 148, n°2, p.293-7
 ISSN : 0378-1119
- [42] SANDMANN, G.; ALBRECHT, M.
Assays for 3 enzymes involved in mevalonic acid metabolism.
 Physiologia Plantarum, 1994, vol.92, n°2, p.297-301, 12 réf.
 ISSN : 0031-9317
- [43] SINGH, N.; LUTHRA, R.; SANGWAN, R.S.; THAKUR, R.S.
Metabolism of monoterpenoids in aromatic plants.
 Curr. Res. Med. Aromat. Plants, 1990, vol. 11, n°4, p.174-196.
- [44] SWIEZEWSKA, E.; DALLNER, G.; ANDERSSON, B.; ERNSTER, L.
Biosynthesis of ubiquinone and plastoquinone in the endoplasmic reticulum-Golgi membranes of spinach leaves.
 J. Biol. Chem., 1993, vol. 268, n°2, p.1494-9,
 ISSN : 0021-9258

- [45] VANDERHEIJDEN, R.; VERPOORTE, R.; DUINE, J.A.
Biosynthesis of 3S-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzymeA reductase in Catharanthus roseus - Acetyl-coA thiolase and HMG-coA Synthase show similar chromatographic behavior.
 Plant Physiology and Biochemistry, 1994, vol. 32, n°6, p.807-812, 19 réf.
 ISSN : 0981-9428
- [46] VOGELI, U.; CHAPPEL, J.
Inhibition of a plant sesquiterpene cyclase by mevinolin.
 Arch. Biochem. Biophys., 1991, vol. 288, n°1, p.157-62
 ISSN : 0003-9861

II - HMG-COA REDUCTASE

- [47] BACH, T.J.
Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase, a key enzyme in phytosterol synthesis?
 Lipids, 1986, vol. 21, n°1, p.82-8,
 ISSN : 0024-4201
- [48] BACH, T.J.; ROGERS, D.H.; RUDNEY, H.
Detergent-solubilization, purification, and characterization of membrane-bound 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase from radish seedlings.
 Eur. J. Biochem., 1986, vol. 154, n°1, p.103-11
 ISSN : 0014-2956
- [49] BJORK, L.; NASIRI, A.
Selection of strains of Nicotiana tabacum overproducing 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase (E.C. 1.1.1.34 mevalonate-NADP+-oxidoreductase). I. The selection method.
 Biochemie und Physiologie der Pflanzen, 1991, vol. 187, n°2, p.173-175, 7 réf.
 ISSN : 0015-3796
- [50] BURNETT, R.J.; MALDONADO-MENDOZA, I.E.; MCKNIGHT, T.D.; NESSLER, C.L.
Expression of a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase gene from Camptotheca acuminata is differentially regulated by wounding and methyl jasmonate.
 Plant physiology, 1993, vol. 103, n°1, p. 41-48, 39 réf.
 ISSN : 0032-0889

- [51] CAELLES, C.; FERRER, A.; BALCELLS, L.; HEGARDT, F.G.; BORONAT, A.
Isolation and structural characterization of a cDNA encoding Arabidopsis thaliana 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase.
 Plant Mol. Biol., 1989, vol. 13, n°6, p.627-38,
 ISSN : 0167-4412
- [52] CHAPPELL, J.; VONLANKEN, C.; VOGELI, U.
Elicitor-inducible 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase activity is required for sesquiterpene accumulation in tobacco cell-suspension cultures.
 Plant Physiology, 1991, vol. 97, n°2, p.693-698, 24 réf.
- [53] CORROCHANO, L.M.; AVALOS, J.
Cloning a segment of gene encoding 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in Phycomyces-blakesleeana and Gibberella-fujikuroi by the polymerase chain reaction.
 Exp. Mycol., 1992, vol. 16, n°2, p.167-171
- [54] DIMSTER-DENK, D.; THORSNESS, M.K.; RINE, J.
Feedback regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in Saccharomyces cerevisiae.
 Mol. Biol. Cell, 1994, n°5-6, p.655-665
 ISSN : 1059-1524
- [55] ENJUTO, M.; BALCELLS, L.; CAMPOS, N.; CAELLES C.; ARRO, M.; BORONAT, A.
Arabidopsis thaliana contains two differentially expressed 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase genes, which encode microsomal forms of the enzyme.
 Proc. Natl. Acad. Sci., 1994, vol. 91, n°3, p.927-31,
 ISSN : 0027-8424
- [56] HAMPTON, R.Y.; RINE, J.
Regulated degradation of HMG-CoA reductase, an integral membrane protein of the endoplasmic reticulum, in yeast.
 J. Cell Biol., 1994, vol. 125, n°2, p.299-312
 ISSN : 0021-9525
- [57] KONDO, K.; OBA, K.
Purification and characterization of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase from potato tubers.
 J. Biochem., 1986, vol. 100, n°4, p.967-74,
 ISSN : 0021-924X

- [58] **LEARNED, R.M.; FINK, G.R.**
3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase from Arabidopsis thaliana is structurally distinct from the yeast and animal enzymes.
 Proc. Natl. Acad. Sci., 1989, vol. 86, n°8, p.2779-83,
 ISSN : 0027-8424
- [59] **MONFAR, M.; CAELLES, C.; BALCELLS, L.; FERRER, A.; HEGARDT, F.G.; BORONAT, A.**
Molecular cloning and characterization of plant 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase.
 New York : TOWERS, G.H.; STAFFORD, H.A.; 1990.
 Recent advances in phytochemistry, vol. 24, p.83-97, 31 réf.
 ISBN : 0-306-43604-3
- [60] **MOORE, K.B.; OISHI, K.K.**
Characterization of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity during maize seed development, germination, and seedling emergence.
 Plant physiology, 1993, vol. 101, n°2, p.485-491, 37 réf.
 ISSN : 0032-0889
- [61] **NARITA, J.O.; GRUISSEM, W.**
Tomato hydroxymethylglutaryl-CoA reductase is required early in fruit development but not during ripening.
 The Plant cell., 1989, vol. 1, n°2, p.181-190
 ISSN : 1040-4651
- [62] **OOSTERHAVEN, K.; HARTMANS, K.J.; HUIZING, H.J.**
Inhibition of potato (Solanum tuberosum) sprout growth by the monoterpene S-carvone : reduction of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity without effect on its mRNA level.
 Journal of plant physiology, 1993, vol. 141, n°4, p.63-469, 31 réf.
 ISSN : 0176-1617
- [63] **PATIL, A.D.; CHAN, J.A.; LOIS-FLAMBERG, P.; MAYER, R.J.; WESTLEY, J.W.**
Novel acetylenic acids from the root bark of Paramacrolobium-Caerulum inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzymeA reductase.
 J. Nat. Prod., 1989, vol. 52, n°1, p.153-161.
- [64] **REDDY, A.R.; DAS, V.S.R.**
Partial purification and characterization of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase from the leaves of guayule (Parthenium argentatum).
 Phytochemistry, 1986, vol. 25, n°11, p.2471-2474, 19 réf.
 ISSN : 0031-9422

- [65] STERMER, B.A.; BIANCHINI, G.M.; KORTH, K.L.
Regulation of HMG-CoA reductase activity in plants.
 J. Lipid. Res., 1994, vol. 35, n°7, p.1133-40, 53 réf.
 ISSN : 0022-2275
- [66] VOLLACK, K.U.; DITTRICH, B.; FERRER, A.; BORONAT, A.; BACH, T.J.
2 radish genes for 3-hydroxy-3-methylglutaryl coA reductase isozymes complement mevalonate auxotrophy in a yeast mutant and yield membrane-bound active enzyme.
 Journal of Plant Physiology, 1994, vol. 143, n°4-5, p.479-487, 83 réf.
 ISSN : 0176-1617
- [67] WAN, J.; HATZIOS, K.K.; CRAMER, C.L.
Expression of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase-activity in maize tissues.
 Physiologia Plantarum, 1992, vol. 84, n°2, p.185-192, 28 réf.
- [68] WAN, J.I.; BENEDICT, C.R.; FOSTER, M.A.
Seasonal variations in rubber biosynthesis, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase, and rubber transferase activities in Parthenium argentatum in the Chihuahuan Desert.
 Plant physiology, 1993, vol. 103, n°2, p.535-542
 ISSN : 0032-0889
- [69] WANG, Y.L.; RODWELL, V.W.
The cis-acting regulatory element of the MVAAB operon of Pseudomonas-mevalonii.
 Journal of Bacteriology, 1991, vol. 173, n°12, p.3803-3806, 27 réf.
- [70] WITITSUWANNAKUL, R.; WITITSUWANNAKUL, D.; SUWANMANEE, P.
3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase from the latex of Hevea brasiliensis.
 Phytochemistry, 1990, vol. 29, n°5, p.1401-1403, 25 réf.
 ISSN : 0031-9422

Voir aussi [7], [28]

III - LES APPLICATIONS BIOTECHNOLOGIQUES

- [71] ELSON, C.E.; YU, S.G.
The chemoprevention of cancer by mevalonate-derived constituents of fruits and vegetables.
 J. Nutr., 1994, vol. 124, n°5, p.607-614
 ISSN: 0022-3166
- [72] QURESHI, A.A.; BURGER, W.C.; PETERSON, D.M.; ELSON C.
Suppression of cholesterologenesis by plant constituents.
 LIPIDS, 1985, vol. 20, n°11, p.817-824
- [73] SHOFF, S.M.; GRUMMER, M.; YATVIN, M.B.; ELSON, C.E.
Concentration-dependent increase of murine P388 and B16 population doubling time by the acyclic monoterpene geraniol.
 Cancer Res., 1991, vol. 51, n°1, p.37-42,
 ISSN : 0008-5472
- [74] TABATA, M.; TANAKA, S.; CHO, H.J.; UNO, C.; SHIMAKURA, J.; ITO M.; KAMISAKO, W.; HONDA, C.
Production of an anti-allergic triterpene bryonolic acid, by plant cell cultures.
 J. Nat. Prod., 1993, vol. 56, n°2, p.165-74,
 ISSN : 0163-3864
- [75] WOERDENBAG, H.J.; LUERS, J.F.J.; VANUDEN, W.; PRAS, N.; MALINGRE, T.M.; ALFERMANN, A.W.
Production of the new antimalarial drug artemisin in shoot cultures of Artemisia-annua-L.
 Plant Cell Tissue and Organ Culture, 1993, vol. 32, n°2, p.247-257, 41 réf.
 ISSN : 0167-6857

Voir aussi [26], [65]

