

AFC 2008 Rennes

(www.afc2008.univ-rennes1.fr)

Colloque IVB : Signalisation et régulation cellulaire

V. Receveur-Bréchet¹, P. Lebrun², F. Dewitte², P. Rucktooa², F.D. Menozzi, D. Raze³, C. Locht³, V. Villeret³ et **Coralie BOMPARD**²

¹CNRS UMR 6098, Architecture et Fonction des Macromolécules Biologiques, 31 Chemin Joseph Aiguier, 13402 Marseille cedex 20, France

²CNRS UMR8161, Approches Structurales de la Pathogénèse, Institut de Biologie de Lille, 1 rue du Prof. Calmette, 59021 Lille cedex, France

³INSERM-U629, Institut de Biologie de Lille, Institut Pasteur de Lille, 1 rue du Prof. Calmette, BP245 59019 Lille cedex, France

Analyse structurale en solution d'HBHA : un désordre maîtrisé impliqué dans la dissémination extra-pulmonaire des bacilles de la tuberculose

Mycobacterium tuberculosis est l'agent de la tuberculose chez l'homme. Cette maladie débute par l'inhalation de quelques bacilles qui dans 10% des cas vont se multiplier activement puis gagner la circulation sanguine. Ils vont ainsi pouvoir coloniser les régions extra-pulmonaires vulnérables et y provoquer des pathologies graves.

Une adhésine, a été identifiée à la surface de la bactérie[1]. Cette protéine appelée HBHA pour "Heparin-Binding h maggglutinin adhesin" se lie de façon spécifique aux cellules non macrophagiques humaines[2].

La séquence de la HBHA a montré un domaine C-terminal riche en lysines présentes sous forme de motifs répétés qui sont responsables des propriétés d'adhérence de la molécule d'HBHA aux chaînes d'héparane sulfate situées à la surface des cellules  pith liales². HBHA subit une maturation post traductionnelle qui consiste à la simple ou double méthylation de la plupart des lysines de ces motifs répétés[3]. A l'aide de la construction de mutants isogéniques de *M. tuberculosis* *HBHA*⁻, il a été montré que (i) la *HBHA* et son interaction avec les cellules épithéliales joue un rôle clé dans la dissémination extra-pulmonaire et que (ii) cette étape peut survenir très tôt lors de l'infection et ne nécessite pas de passage par les macrophages[4].

Nous présenterons ici l'étude structurale d'HBHA réalisée par différentes techniques en solution (diffusion de rayons-X aux petits angles, dichroïsme circulaire et diffusion dynamique de la lumière) qui nous a permis de décrire l'organisation moléculaire de cette adhésine, son interaction avec les cellules épithéliales et de préciser le rôle des méthylations qu'elle subit.

[1] Menozzi, F. D., Rouse, J. H., Alavi, M., Laude-Sharp, M., Muller, J., Bischoff, R., Brennan, M. J., and Locht, C. (1996) *J. Exp. Med.* 184, pp. 993-1001

[2] Pethe, K., Aumercier, M., Fort, E., Gatot, C., Locht, C., and Menozzi, F. D. (2000) *J. Biol. Chem.* 275, pp. 14273-14280

[3] Pethe, K., Bifani, P., Drobecq, H., Sergheraert, C., Debrie, A. S., Locht, C., and Menozzi, F. D. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99, pp. 10759-10764

[4] Pethe, K., Alonso, S., Biet, F., Delogu, G., Brennan, M. J., Locht, C., and Menozzi, F. D. (2001) *Nature* 412, pp. 190-194