

Colloque VB : Infections

Mikael ELIAS^{a,b}, Jérôme Dupuy^c, Luigia Merone^d, Luigi Mandrich^d, Sébastien Moniot^b, Claude Lecomte^b, Mosè Rossi^d, Patrick Masson^e, Guiseppe Manco^d and Eric Chabriere^a

^aAFMB, CNRS-Université de Provence-Université de la Méditerranée, Marseille, France

^bLCM3B, CNRS-Université Henri Poincaré, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

^cLCCP, IBS, Grenoble, France

^dIBP, CNR, Naples, Italie

^eCRSSA, La Tronche, France

Les "quorum quenching" lactonases, une alternative intéressante aux antibiotiques. Exemple d'une lactonase hyperthermostable

Les organophosphorés représentent la plus grande classe d'insecticides, dont la plupart sont de dangereux agents neurotoxiques. Ainsi, les enzymes capables de dégrader ces composés, comme les très efficaces phosphotriesterases (PTEs), représentent un grand intérêt pour la mise au point de bio-epurateurs et de bio-decontaminants. Récemment, une PTE hyperthermostable (nommée *SsoPox*), résistante plus de 4h à 95°C et issue de l'archaea *Sulfolobus solfataricus* a été isolée [1]. Outre son activité phosphotriesterase, elle possède une grande activité lactonase, et plus particulièrement "quorum sensing" lactonase [2]. Ces lactones, pouvant diffuser à travers les parois bactériennes, sont utilisées notamment par certains pathogènes tels les *Pseudomonas* comme médiateur de la communication de cellule-à-cellule. Les enzymes possédant une telle activité catalytique ont la capacité de réduire considérablement la virulence de certains pathogènes bactériens. Ainsi, l'utilisation de ce type d'enzyme est considérée comme une alternative prometteuse pour lutter contre certains pathogènes humains tels que *Pseudomonas aeruginosa*. Les structures tridimensionnelles de *SsoPox* libre (à 2.6 Å de résolution) [3] et de l'enzyme complexée avec un mime de lactone (à 2.0 Å de résolution) ont été résolues, et révèlent un repliement en tonneau (β/α)₈ avec un site actif constitué d'un centre bi-métallique cobalt / fer. Ces structures ont révélé des éléments expliquant l'exceptionnelle thermostabilité de *SsoPox* et nous ont permis de proposer un mécanisme pour chacune de ses activités, lactonase et phosphotriesterase. Ce travail structural, combiné aux études biochimiques, suggère fortement que *SsoPox* est naturellement une lactonase avec une activité de promiscuité phosphotriesterase [4]. Par ailleurs, *SsoPox* se situe à un "carrefour évolutif" illustré par plusieurs exemples d'évolutions convergentes et divergentes entre ces deux activités catalytiques. Ceci montre comment une activité de promiscuité chez une lactonase a servi de point de départ pour évoluer jusqu'aux phosphotriesterases optimisées actuelles, et suggère que les activités de promiscuité constituent probablement un grand et efficace réservoir utilisé par la Nature pour la création de nouvelles activités catalytiques. Grâce à ces propriétés exceptionnelles, *SsoPox* est un excellent candidat en biotechnologie tant pour l'obtention d'un bioepurateur d'organophosphorés que pour une utilisation contre certains pathogènes en alternative aux antibiotiques.

[1] Merone, L., Mandrich, L., Rossi, M. & Manco, G. (2005) *Extremophiles* 9, 297-305.

[2] Afriat, L., Roodveldt, C., Manco, G. & Tawfik, D.S. (2006) *Biochemistry* 45, 13677-86.

[3] Elias, M., Dupuy, J., Merone, L., Lecomte, C., Rossi, M., Masson, P., Manco, G., Chabriere, E. (2007) *Acta Cryst.* F63, 553-555.

[4] Elias, M., Dupuy, J., Merone, L., Mandrich, L., Moniot, S., Lecomte, C., Rossi, M., Masson, P, Manco, G., Chabriere,E. (2008), JMB, sous presse.