

Colloque VB : Infections

Thierry MEINNEL

Maturation, destin cellulaire des protéines et thérapeutique, ISV, UPR2355, Centre National de la Recherche Scientifique, Bât 23, 1 avenue de la Terrasse, 91198 Gif-sur-Yvette cedex

De l'analyse structurale des peptidases déformylase à l'élaboration d'antibiotiques spécifiques et l'identification de leur mécanisme d'action

Le **premier acide aminé** incorporé dans toute nouvelle chaîne polypeptidique correspond systématiquement à une **méthionine**. Cependant, ce résidu n'est pas retrouvé sur les **protéines** fonctionnelles. Le processus d'**excision** de la première méthionine (NME) conduit ainsi à diversifier la nature des extrémités N-terminales des protéines et favorise d'**autres modifications** du N-terminus. C'est le cas par exemple de la N-myristoylation, une lipidation modifiant le N-terminus d'une fraction non négligeable des protéines chez les eucaryotes. L'ensemble de ces modifications (appelé maturation N-terminale des protéines) (i) est le plus souvent **co-translationnel** car réalisé avant même que la synthèse des protéines ne soit achevée et (ii) présente un caractère **irréversible**, la protéine portant les modifications induites tout au long de sa vie, de sa localisation sub-cellulaire initiale jusqu'à sa dégradation finale. Au contraire des autres modifications N-terminales, la NME est universelle. Bien que vitale pour la survie de certains microorganismes et la **cible de composés naturels** à vertus antibiotiques ou anticancéreuses dont des dérivés sont en phase d'essai clinique, on ignore encore beaucoup de son rôle biologique effectif. Notre groupe étudie la maturation des protéines par une approche intégrée et multidisciplinaire en utilisant *Arabidopsis thaliana* comme système modèle tout en prolongeant son analyse chez l'**homme** et développe de **nouveaux composés capables de bloquer efficacement et spécifiquement ce processus chez les bactéries**. Ce développement repose sur les analyses structurales réalisées sur la famille des peptidases déformylases menant à la compréhension des mécanismes catalytiques permettant à la réaction de se réaliser ou d'être bloquée plus ou moins fortement. Ainsi, l'actinonine, inhibiteur naturel des enzymes PDF, fonctionne selon un mode d'inhibition particulier, dit de «**slow tight-binding**». Ce mécanisme confère à l'inhibiteur la capacité de se comporter à la manière d'un inhibiteur suicide, la constante cinétique de sortie du complexe étant extrêmement lente. Si le type de fonctionnement de l'actinonine a été mis en évidence pour plusieurs types de PDFs, les modalités structurales induisant ce mécanisme étaient jusqu'à présent inconnues. Grâce à la structure d'un nouveau complexe PDF1B-actinonine que nous avons récemment résolue, nous montrons pour la première fois que la fixation de l'actinonine au sein du site actif de l'enzyme entraîne (i) un **changement de conformation** de l'enzyme accompagné d'une «fermeture» de la protéine, et (ii) induit le mouvement d'un nombre limité de chaînes latérales au voisinage du ligand. Cet effet permet la formation de nouvelles interactions entre l'enzyme et son inhibiteur, ce qui renforce fortement la force de l'interaction et la puissance de l'inhibition observée. Les résultats qui découlent de ces travaux sont très importants au regard de la compréhension du mode d'action des inhibiteurs de PDFs, et devraient servir à mieux concevoir des inhibiteurs de PDFs de troisième génération.