

# Mécanisme d'action des 4'-phosphopantéthéinyl transférases de type II

Jean PEDELACQ (IPBS-CNRS, Toulouse)

## Abstract

Les espèces du genre *Mycobacterium* possèdent des acide gras synthases (FAS) qu'elles utilisent en combinaison avec des polykétide synthases (PKS) pour produire des composants essentiels de l'enveloppe cellulaire et des facteurs de virulence lipidiques. Une étape cruciale dans le processus de synthèse de ces métabolites est la modification post-traductionnelle du domaine acyl carrier protein (ACP) de ces systèmes multienzymatiques. Cette modification est catalysée par une enzyme appelée 4'-phosphopantéthéinyl transférases (PPTase), qui transfère le groupement phosphopantéthéine (Ppant) d'une molécule de coenzyme A (CoA) sur un résidu sérine strictement conservé du domaine ACP, en présence d'ions métalliques  $Mg^{2+}$  ou  $Mn^{2+}$ . Le groupement SH à l'extrémité du Ppant, d'une longueur d'environ 20 Å, sert ensuite de point d'ancrage pour l'allongement et la modification des produits intermédiaires par le biais d'interactions avec d'autres domaines possédant des activités catalytiques distinctes.

Des questions persistaient quant à la séquence des événements précédant l'activation d'un domaine ACP et au mécanisme de transfert du Ppant. Cette étude sur l'enzyme essentielle PptT de *M. tuberculosis*, offre une occasion unique de retracer ces événements en combinant une analyse biophysique et structurale approfondie des étapes clés du processus de transfert du Ppant combinée à des simulations en dynamique moléculaire utilisant un champ de force QM/MM. Les résultats de cette recherche contribuent à une meilleure compréhension de la biosynthèse de polyketides, avec des implications majeures dans la découverte de médicaments antituberculeux ciblant PptT. Ces travaux ont fait l'objet d'un article récemment publié dans ACS Catalysis.