Des chercheurs de l'**Inra**, en collaboration avec le **Max Planck institut** d'Heidelberg et l'Université suédoise des sciences agricoles d'Uppsala, ont découvert un nouveau **mécanisme** pour une **réaction** clé dans la voie de **biosynthèse** d'une **molécule** d'intérêt, le **Thiostrepton A**. Connu comme **antibiotique** particulièrement efficace contre des **bactéries multi-résistantes**, il a récemment été décrit comme un **agent anti-cancéreux** potentiel contre le **cancer** du sein. Les résultats publiés dans la version en ligne de Nature Chemical Biology le 14 octobre 2012, révèlent l'existence d'un nouveau type de réaction enzymatique chez les bactéries ouvrant ainsi des perspectives prometteuses pour la synthèse de molécules d'intérêt pharmaceutique.

Des chercheurs de l'Inra, en collaboration avec le Max Planck institut d'Heidelberg et l'Université suédoise des sciences agricoles d'Uppsala, ont découvert un nouveau mécanisme pour une réaction clé dans la voie de biosynthèse d'une molécule d'intérêt, le Thiostrepton A. Connu comme antibiotique particulièrement efficace contre des bactéries multi-résistantes, il a récemment été décrit comme un agent anti-cancéreux potentiel contre le cancer du sein. Les résultats publiés dans la version en ligne de Nature Chemical Biology le 14 octobre 2012, révèlent l'existence d'un nouveau type de réaction enzymatique chez les bactéries ouvrant ainsi des perspectives prometteuses pour la synthèse de molécules d'intérêt pharmaceutique.

Le Thiostrepton A est un antibiotique naturel actif contre un large panel de bactéries multi-résistantes, comme le staphylocoque doré (Staphylococcus aureus). Certaines études mettent en évidence son action potentielle contre le paludisme, mais les perspectives les plus prometteuses se situent dans la lutte contre le cancer. En effet, le Thiostrepton A cible un gène

dit « proto-oncogène » et inhibe son expression ce qui a pour conséquence de stopper le cycle cellulaire et donc la prolifération de cellules cancéreuses, et ce plus particulièrement dans le cas du cancer du sein.

Si le Thiostrepton A et son action antibiotique sont connus depuis 50 ans, les gènes impliqués dans sa biosynthèse ont été décrits seulement en 2009. Cette molécule est produite naturellement par des bactéries du genre Streptomyces à partir de deux éléments de base, un peptide et l'acide aminé tryptophane (Trp). Pour parvenir au Thiostrepton A, ces deux éléments doivent subir une cascade de modifications impliquant une vingtaine d'enzymes dont les fonctions sont pour la plupart inconnues.

Les chercheurs de l'Inra se sont intéressés au mécanisme d'action d'une de ces enzymes appartenant à la famille des « méthyl-transférases » et impliquée dans une étape précoce et cruciale de la voie de biosynthèse du Thiostrepton A. Cette étape consiste à greffer un groupe méthyle (CH3) sur l'acide aminé tryptophane. Dans leur étude, les chercheurs de l'Inra ont non seulement identifié l'enzyme responsable du transfert de ce groupement méthyle sur le tryptophane (appelée TsrM), mais ils ont également montré que cette réaction se produisait grâce à un mécanisme enzymatique totalement inconnu jusqu'à présent.

Cette réaction de transfert est particulièrement difficile à effectuer puisqu'il s'agit de remplacer par un groupe méthyle l'atome d'hydrogène cible présent sur le tryptophane. Il faut donc rompre la liaison de cet atome d'hydrogène avec un atome de carbone, mais cette liaison avec la partie cyclique de la molécule de tryptophane est très stable, car elle est renforcée par une double liaison voisine.

Pour effectuer ce transfert, les chercheurs ont montré que l'enzyme était assistée non pas par un seul co-facteur comme c'est généralement le cas dans une réaction opérée par cette famille d'enzymes, mais par deux co-facteurs. Le groupe méthyle au lieu d'être transféré directement sur le tryptophane est dans un premier temps ajouté sur un autre co-facteur, vraisemblablement pour permettre son activation. Il peut alors ensuite remplacer l'atome d'hydrogène cible sur le tryptophane.

Les scientifiques ont ainsi pu établir la fonction exacte de cette enzyme, ce qui va permettre de réaliser des études pour améliorer les propriétés de cet anti-cancéreux et pour produire de nouvelles molécules d'intérêt pharmaceutique. Ces travaux ont également montré que l'enzyme impliquée fonctionne selon un mécanisme tout à fait nouveau en enzymologie et opposé aux prédictions faites jusque-là. Or, cette architecture enzymatique étant largement répandue, cette étude éclaire la fonction d'un grand nombre d'enzymes, notamment parmi celles qui sont codées par le métagénome intestinal, c'est-à-dire par les gènes des bactéries de notre système digestif, et dont on ignore encore le rôle.

Référence

Stéphane Pierre, Alain Guillot, Alhosna Benjdia, Corine Sandström, Philippe Langella, Olivier Berteau. Thiostrepton tryptophan methyltransferase expands the chemistry of radical SAM enzymes. Nature Chemical Biology, 14 octobre 2012, DOI : 10.1038/NChemBio.1091