

## Implication des enzymes lipolytiques dans la virulence et la survie mycobactérienne

Pierre Santucci (pierre.santucci@crick.ac.uk)

*The Francis Crick Institute, Londres, Royaume-Uni*

L'agent pathogène responsable de la tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis*, utilise principalement les lipides comme source d'énergie lors du processus infectieux. Cela suggère que les enzymes lipolytiques (ELs) sont des acteurs métaboliques d'une importance cruciale, qui jouent un rôle essentiel pour la survie et la persistance du bacille au sein des granulomes tuberculeux. Cependant, peu d'informations sont disponibles concernant la fonction biologique et l'implication des ELs dans le métabolisme des lipides de *M. tuberculosis in vivo*.

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés au rôle physiologique de la protéine LipY (Rv3097c), une TAG-hydrolase de la famille des protéines PE-PPE apparentée à la lipase Hormono-sensible humaine. En utilisant un modèle expérimental de « foamy » macrophages, nous avons démontré que cette protéine sécrétée par le système de sécrétion ESX-5 était responsable de l'hydrolyse des triacylglycerols (TAG) de l'hôte dans la lumière phagosomale. Parallèlement, par une approche multidisciplinaire nous avons confirmé que le domaine N-terminal PE régulait de manière négative l'activité catalytique de LipY. Enfin des études physico chimiques d'interaction sur des membranes des phospholipides ont permis de mieux comprendre le mode d'action intra et extracellulaire de cette enzyme.

Dans une seconde étude, nous avons développé un modèle expérimental robuste et réversible basé sur la biodisponibilité en azote et en carbone, deux facteurs essentiels qui gouvernent la formation et l'hydrolyse de TAG sous la forme d'inclusions lipidiques intracytoplasmiques (ILI) chez les mycobactéries. La simplicité d'utilisation de ce modèle s'avère être un excellent système biologique permettant d'étudier les propriétés phénotypiques des bacilles riches en ILI.

Un autre aspect de ce travail a consisté à caractériser biochimiquement et fonctionnellement la protéine LipG (Rv0646c) de *M. tuberculosis*. Nos résultats ont permis de proposer que LipG est une phospholipase/thioestérase qui interagit avec le feuillet interne de la membrane cytoplasmique afin de moduler la composition phospholipidique de l'enveloppe mycobactérienne.

D'autre part à travers plusieurs projets collaboratifs, nous avons caractérisé différentes familles de composés capables d'inhiber la croissance d'espèces mycobactériennes en inactivant de nombreuses hydrolases à cystéine ou sérine active impliquées dans la biosynthèse de l'enveloppe mycobactérienne. L'ensemble des résultats obtenus au cours de ces travaux de thèse confirme que certaines ELs sont directement impliquées dans la virulence et/ou la survie des mycobactéries pathogènes. De plus, une très grande partie de ce travail ouvre de nouvelles perspectives sur la caractérisation et l'inhibition d'acteurs protéiques essentiels au métabolisme des lipides *in vivo*, offrant ainsi de nouvelles opportunités pour lutter contre *M. tuberculosis*.

**Mots clés :** *Mycobacterium tuberculosis* - lipides - lipases - ILI - persistance - dormance - virulence.