

Différenciation de topoisomères par CID et ECD : le cas des peptides lasso

S. Zirah(1) • C. Afonso(2) • L. Ledoux(1,2) • U. Linne(3) • T. A. Knappe(3) • M. A. Marabiel(3) • S. Rebuffat(1) • J.-C. Tabet(2) • (1)Molécules de Communication et Adaptation des Microorganismes, FRE 3206 CNRS-Muséum National d'Histoire Naturelle, Paris, France • (2)Institut Parisien de Chimie Moléculaire, UMR 7201 CNRS-Université Pierre et Marie Curie, Paris, France • (3)Département de Chimie, Université de Marburg, Hans-Meerwein-Strasse, 35032 Marburg, Allemagne

Les peptides lasso sont des peptides bioactifs d'origine bactérienne de 16 à 21 acides aminés. Ils présentent des séquences en acides aminés variées mais partagent une structure commune composée d'un cycle macrolactame N-terminal de 8 à 9 acides aminés dans lequel est insérée et piégée la queue C-terminale. Cette topologie particulière est indispensable à leur activité biologique, puisque les topoisomères comportant le cycle macrolactame sans insertion de la queue dans le cycle sont inactifs. La différenciation des topoisomères lasso et non-lasso par spectrométrie de masse représente donc un enjeu important.

La microcine J25, peptides lasso antibactérien produit par *Escherichia coli* AY25, présente un profil de CID caractéristique, avec formation d'ions-produits bipeptidiques résultant du piégeage stérique du segment C-terminal (SFYG) dans le cycle macrolactame [1]. En revanche, la capistruline, peptide lasso produit par *Burkholderia thailandensis* E264, ne génère pas de profil CID typique [2].

Nous avons mené une analyse de la microcine J25 et de la capistruline et leurs topoisomères non-lasso par CID et ECD sur un spectromètre FT-ICR, en vue de développer une méthode de différenciation des topoisomères. Les expériences CID et ECD ont montré un profil spécifique du topoisomère lasso pour MccJ25. La différenciation des topoisomères pour cette séquence est facilitée par la grande taille de la boucle au dessus du cycle et la proximité des résidus encombrants responsables du piégeage stérique. Pour la capistruline, la présence d'ions-produits bipeptidiques est suggérée pour les expériences CID et ECD. Cependant, la petite taille de la boucle au dessus du cycle et l'espacement des résidus encombrants responsables du piégeage stérique ne permet pas les fragmentations dans la boucle générant les ions-produits bipeptidiques spécifiques de la topologie lasso. Les expériences ECD ont de plus montré des séries d'ions c/z' spécifiques de la forme lasso de la capistruline. La formation de ces ions implique un transfert d' H^+ à partir du complexe $[c/z^+]$ ce qui montre pour la première fois l'effet de la conformation sur ce processus d'échange d' H^+ .

L'ensemble des résultats montre le potentiel de l'ECD pour la différenciation de topoisomères peptidiques.

[1] Rosengren, K. J., Clark, R. J., Daly, N. L., Goransson, U., Jones, A., & Craik, D. J. *J Am Chem Soc*, 125: 12464-12474 (2003).

[2] Knappe, T. A., Linne, U., Zirah, S., Rebuffat, S., Xie, X., & Marabiel, M. A. *J Am Chem Soc*, 130: 11446-11454 (2008).