

A2.19

LA POMPE À EFFLUX MexEF-OprN DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA EXPORTE LA MOLÉCULE DE COMMUNICATION INTERCELLULAIRE 4-HYDROXY-2-HEPTYLQUINOLINE (HHQ)

Martin G. Lamarche, Ludovic Vial, Julien Tremblay, François Lépine et Eric Déziel
INRS-Institut Armand-Frappier, Laval, Qc.

La bactérie pathogène opportuniste *Pseudomonas aeruginosa* est la cause d'infections chroniques chez les personnes atteintes de la fibrose kystique (FK). De plus, *P. aeruginosa* est naturellement très résistante aux antimicrobiens, ce qui rend l'antibiothérapie souvent inefficace. Les pompes à efflux sont des déterminants majeurs de la résistance aux antibiotiques chez cette bactérie. Elles permettent la résistance simultanée à différentes classes d'antibiotiques. La pompe à efflux MexEF-OprN promeut la résistance au chloramphénicol, au triméthoprim, au triclosan et aux fluoroquinolones. L'expression continue de l'opéron mexEF-oprN est observée chez des mutants de mexS, gène dont la fonction est inconnue. Une mutation dans mexS affecte aussi les mécanismes de quorum sensing (QS), c'est-à-dire de communication intercellulaire. Le QS contrôle l'expression de facteurs de virulence et la formation de biofilms, observées dans les voies respiratoires des personnes atteintes de FK. Le QS est contrôlé par des régulateurs transcriptionnels qui, pour être actifs, doivent être couplés à de petites molécules signales nommées auto-inducteurs. Alors que la population bactérienne se densifie, les auto-inducteurs s'accumulent dans le milieu extracellulaire jusqu'à atteindre une concentration-seuil, à laquelle le "quorum" est atteint. MvfR est un régulateur du QS et contrôle l'expression de plusieurs gènes importants pour la virulence, dont ceux de l'opéron *pqsABCDE*, impliqués dans la biosynthèse des 4-hydroxy-2-alkylquinolines (HAQ). Un auto-inducteur associé à MvfR est le 3,4-dihydroxy-2-heptylquinoline (PQS; Pseudomonas Quinolone Signal). L'enzyme PqsH est responsable de la synthèse du PQS et utilise un HAQ, le 4-hydroxy-2-heptylquinoline (HHQ), comme substrat. Étrangement, la quantité de PQS produit par les mutants mexS est substantiellement réduite. Afin de mieux comprendre l'influence de cette mutation sur les HAQ, nous avons quantifié leurs concentrations par LC-MS/MS chez la souche parentale PA14 et son mutant isogénique mexS. Cette expérience fut effectuée en absence ou présence d'inhibiteurs des pompes à efflux. De plus, le niveau d'expression de plusieurs gènes du QS fut déterminé grâce à des fusions transcriptionnelles entre les régions promotrices des gènes à l'étude et le gène rapporteur lacZ. Mis ensemble, nos résultats démontrent que c'est l'exportation du HHQ par MexEF-OprN qui cause le déficit en PQS. Puisque des souches qui surexpriment mexEF-oprN sont défectueuses pour le QS et moins virulentes, il serait intéressant d'identifier de nouvelles molécules à potentiel thérapeutique qui permettrait de moduler l'activité de la pompe MexEF-OprN. Cela pourrait faciliter le traitement des infections pulmonaires à *P. aeruginosa*.