

# La molécule du mois : les polycétide synthases à chaîne d'assemblage

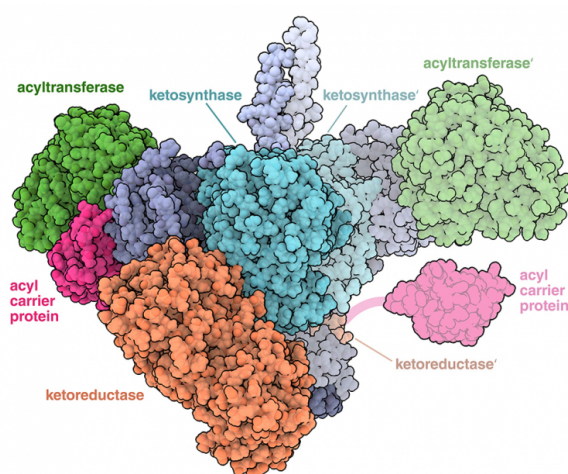
Publié le 14.01.25 | Par [Janet Iwasa](#)

**Les polycétide synthases sont de grands complexes formés de plusieurs enzymes qui synthétisent diverses petites molécules de manière séquentielle.**

Les polycétide synthases (en anglais *polyketide synthases*, PKS) sont présentes dans une grande diversité d'organismes, que ce soit des bactéries, des champignons ou des plantes, et sont responsables de la production de divers composés naturels bioactifs. Plusieurs polycétides[1] sont d'importance médicale, comme des antibiotiques (érythromycine, tétracycline), des immunosuppresseurs (rapamycine), des traitements anticancéreux (épothilone, doxorubicine) et des antifongiques (amphotéricine B, ivermectine).

## 1. Des méga-enzymes modulaires

Certaines polycétide synthases sont des complexes particulièrement importants composés de plusieurs modules. Chacun d'entre eux est constitué de plusieurs domaines enzymatiques distincts qui participent chacun à la synthèse du polycétide. Les domaines trouvés généralement dans les modules des polycétide synthases comprennent une protéine porteuse d'acyle (ACP), qui est chargée de transporter le polycétide en formation d'un domaine vers le suivant, un domaine acyltransférase (AT) qui transfère une molécule d'acyl-CoA sur la protéine porteuse d'acyle, et un domaine cétoynthase (KS), qui catalyse la croissance de la chaîne de polycétide par une réaction de condensation avec l'acyl-CoA. D'autres domaines, comme la cétoréductase (KR), peuvent modifier davantage le polycétide en croissance. Ces différents domaines peuvent être observés dans le module Lsd14 représenté sur la figure 1 (entrée 7S6B de la banque de données sur les protéines, PDB). Ce module fait partie d'une polycétide synthase impliquée dans la synthèse de l'antibiotique lasalocide A par la bactérie *Streptomyces lasalocidi*.



**Figure 1 - Le module Lsd14 d'une polycétide synthase à chaîne d'assemblage**

La protéine porteuse d'acyle (ACP) représentée à droite était absente de la structure déterminée expérimentalement et est représentée attachée au domaine de la cétoréductase par l'intermédiaire d'un lien flexible. D'après l'entrée PDB 7S6B de la banque de données sur les protéines (PDB).

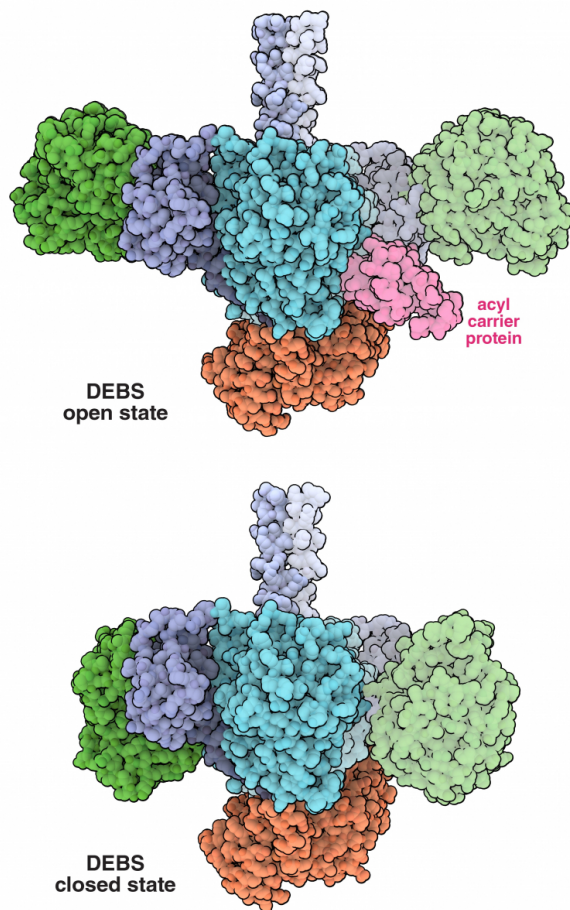
Auteur(s)/Autrice(s) : Janet Iwasa et RCSB  
PDB Licence : [CC-BY](#) Source : [RCSB PDB](#)

## 2. Des travailleurs à la chaîne

Lsd14 fait partie d'une classe de polycétide synthases appelées polycétide synthases à chaîne d'assemblage. Dans ces grands complexes, la chaîne de polycétide en croissance est modifiée exactement une fois par chaque domaine enzymatique de chaque module, de manière séquentielle. La protéine porteuse d'acyle, qui tient une extrémité du polycétide et qui se déplace en l'acheminant vers le domaine ou le module suivant, joue un rôle central dans cette chorégraphie millimétrée.

## 3. Maintenir l'ordre d'assemblage

Des analyses structurales récentes de différents modules de polycétide synthases à chaîne d'assemblage, dont Lsd14 et un module de la 6-désoxyérythronolide synthase (DEBS M1, représenté sur la figure 2), ont décrit la manière dont les domaines d'un module sont agencés dans l'espace. Ces analyses ont révélé une structure dimérique asymétrique inattendue, avec deux « chambres réactionnelles » séparées. L'asymétrie (observée dans l'état ouvert de l'enzyme DEBS M1, à l'entrée PDB [7M7F](#), et dans la structure Lsd14 de la figure 1) suggère qu'un seul côté ou qu'une seule chambre de réaction de la polycétide synthase peut être utilisée à la fois, ce qui empêcherait un deuxième cycle de croissance des polycétides dans le même module [\[1\]](#). Les changements de conformation au sein d'un module d'une polycétide synthase peuvent également garantir que la synthèse se déroule dans un seul ordre. Dans l'enzyme DEBS M1, un changement de conformation dans le domaine acyltransférase, qui serait déclenché par la réaction de condensation dans le domaine cétosynthase, entraîne le module dans un état fermé (entrée PDB [7M7J](#)), ce qui empêche la protéine porteuse d'acyle de se lier à nouveau au domaine cétosynthase [\[2\]](#). De même, dans le module Lsd14, différents états conformationnels bloquant des sites catalytiques spécifiques ont été mis en évidence, et ils empêcheraient également la protéine porteuse d'acyle d'interagir avec des domaines enzymatiques dans un ordre différent [\[3\]](#).



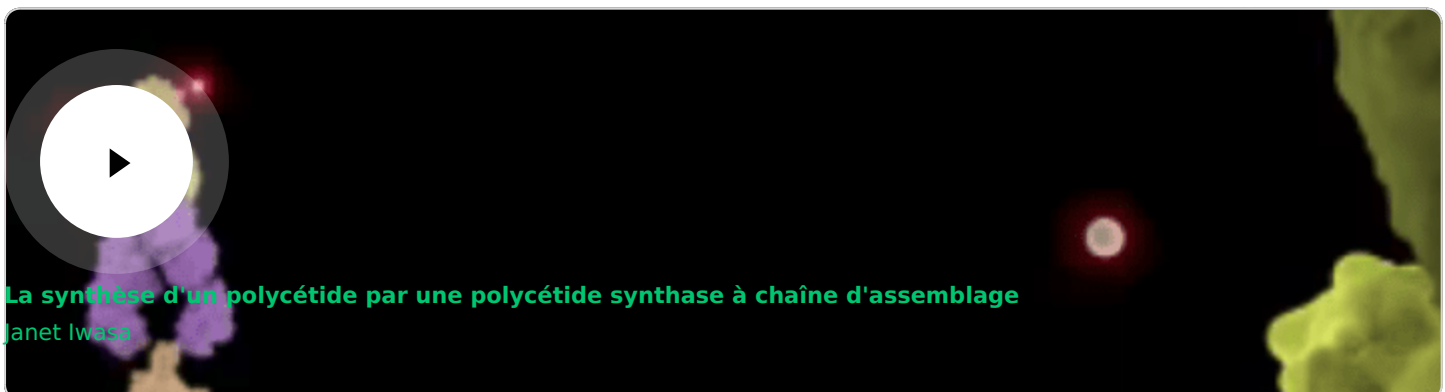
### Figure 2 - État ouvert ou fermé du module DEBS d'une polycétide synthase à chaîne d'assemblage

À l'état ouvert (entrée PDB [7M7F](#)), une protéine porteuse d'acyle est liée au domaine de la cétyosynthase (KS) de l'enzyme DEBS M1. À l'état fermé (entrée PDB [7M7J](#)), la protéine porteuse d'acyle ne peut pas se lier à la cétyosynthase, du fait de l'encombrement stérique.

Auteur(s)/Autrice(s) : Janet Iwasa et RCSB  
PDB Licence : [CC-BY](#) Source : [RCSB PDB](#)

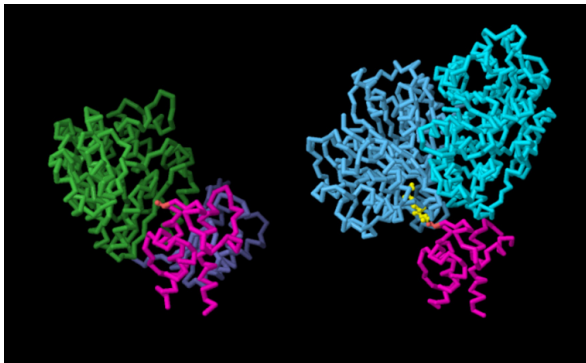
## 4. La synthèse des polycétides en action

La figure 3 représente le module 5 de la polycétide synthase PikAIII, qui synthétise la pikromycine chez *Streptomyces venezuelae*. Ce module est disponible sur la base de données de microscopie électronique en trois dimensions (EMDB) à l'entrée [EMDB 5647-5653](#) [4]. L'animation a été créée en collaboration avec Georgios Skiniotis. Contrairement au module Lsd14 ou DEBS, décrits ci-dessus, PikAIII est symétrique et serait capable de catalyser des réactions dans les deux chambres de réaction en même temps [5]. La première partie de l'animation montre comment les protéines porteuses d'acyle (ACP) transportent et délivrent la chaîne de polycétide (représentée par un point lumineux) à travers une série de modules. La deuxième partie de l'animation représente un seul module et montre la croissance progressive du polycétide grâce à l'action des domaines acyltransférase (AT) et cétyosynthase (KS) [6].



## 5. L'arrimage différentiel

Lors de sa progression dans les cycles d'élongation, le polycétide est maintenu par une protéine porteuse d'acyle qui reconnaît et qui s'arrime à différents sites enzymatiques à divers moments. Comme représenté sur la figure 4, des études sur le module Lsd14 et d'autres polycétide synthases ont montré comment la protéine porteuse d'acyle (ACP, en rose) s'arrime d'abord à l'acyltransférase (en vert, entrée PDB [7S6B](#)), puis à la cétyosynthase (en turquoise, entrée PDB [7S6C](#)) à l'aide d'une interface différente [\[7\]](#).



**Figure 3 - L'arrimage de la protéine porteuse d'acyle (en rose) à l'acétyltransférase (en vert) puis à la cétyosynthase (en turquoise) dans le module Lsd14**

Auteur(s)/Autrice(s) : Janet Iwasa et RCSB  
PDB Licence : [CC-BY](#) Source : [RCSB PDB](#)

## 6. Pour aller plus loin

Les polycétide synthases font partie d'une superfamille de protéines qui comprend les synthases d'acides gras. Comme les polycétide synthases, les synthases d'acides gras fonctionnent de manière modulaire et utilisent des protéines porteuses d'acyle dans le transport d'une chaîne de molécules en croissance d'une enzyme à l'autre. Vous pouvez retrouver un article de la molécule du mois à ce sujet, écrit par David S. Goodsell : [Molecule of the Month : Fatty Acid Synthase](#).

Ce texte correspond à la traduction par Cédric Bordi de l'article [Molecule of the Month : Assembly Line Polyketide Synthases](#) [\[8\]](#) écrit par Janet Iwasa et paru en janvier 2025 sur le site [PDB-101](#), le portail éducatif de la base de données sur les protéines ([PDB](#)). La note de bas de page est un ajout du traducteur.

## CRÉDITS

### AUTEUR(S)/AUTRICE(S)

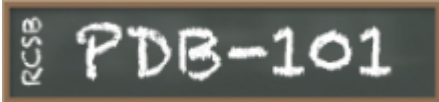
[Janet Iwasa](#)

Janet Iwasa est professeure assistante au département de biochimie de l'université de l'Utah (États-Unis). Elle est spécialiste de la création d'images et d'animations permettant de rendre compte des processus biologiques.

### LICENCE DU TEXTE DE L'ARTICLE



### PARTENAIRE(S)



Cet article est publié en partenariat avec le site PDB-101, le portail éducatif de la base de données sur les protéines (PDB).

[PDB-101](#)

## NOTES

1

Les polycétides forment un groupe de métabolites secondaires qui sont synthétisés par les polycétide synthases, par condensation successive de sous-unités acétyle ou malonyle.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 Cogan, D. P., Zhang, K. ., Li, X. ., Li, S. ., Pintilie, G. D., Roh, S.-H. ., ... Khosla, C. . (2021). Mapping the catalytic conformations of an assembly-line polyketide synthase module. *Science (New York, N.Y.)*, 374, 729–734. <http://doi.org/10.1126/science.abi8358> (Original work published 2026)
- 2 Soohoo, A. M., Cogan, D. P., Brodsky, K. L., & Khosla, C. . (2024). Structure and Mechanisms of Assembly-Line Polyketide Synthases. *Annual Review of Biochemistry*, 93, 471–498. <http://doi.org/10.1146/annurev-biochem-080923-043654> (Original work published 2026)
- 3 Grininger, M. . (2023). Enzymology of assembly line synthesis by modular polyketide synthases. *Nature Chemical Biology*, 19, 401–415. <http://doi.org/10.1038/s41589-023-01277-7> (Original work published 2026)
- 4 Dutta, S. ., Whicher, J. R., Hansen, D. A., Hale, W. A., Chemler, J. A., Congdon, G. R., ... Skinnotis, G. . (2014). Structure of a modular polyketide synthase. *Nature*, 510, 512–517. <http://doi.org/10.1038/nature13423> (Original work published 2026)
- 5 Bagde, S. R., & Kim, C.-Y. . (2024). Architecture of full-length type I modular polyketide synthases revealed by X-ray crystallography, cryo-electron microscopy, and AlphaFold2. *Natural Product Reports*. Consulté à l'adresse <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2024/np/d3np00060e>
- 6 Whicher, J. R., Dutta, S. ., Hansen, D. A., Hale, W. A., Chemler, J. A., Dosey, A. M., ... Skinnotis, G. . (2014). Structural rearrangements of a polyketide synthase module during its catalytic cycle. *Nature*, 510, 560–564. <http://doi.org/10.1038/nature13409> (Original work published 2026)
- 7 Bagde, S. R., Mathews, I. I., Fromme, C. ., & Kim, C.-Y. . (2021). Modular polyketide synthase contains two reaction chambers that operate asynchronously. *Science (New York, N.Y.)*, 374, 723–729. <http://doi.org/10.1126/science.abi8532> (Original work published 2026)
- 8 Iwasa, J. . (2025). Assembly Line Polyketide Synthases. *RCSB Protein Data Bank*. [http://doi.org/10.2210/rcsb\\_pdb/mom\\_2025\\_1](http://doi.org/10.2210/rcsb_pdb/mom_2025_1) (Original work published 2026)