

# Cibles des antibiotiques

P. Plésiat  
DIU de Chimiothérapie Anti-infectieuse  
Besançon-Dijon  
Année 2006

## Définition

“ Toute substance, naturelle, synthétique ou hémisynthétique, capable d’inhiber spécifiquement la vitalité des bactéries”

**ANTIBIOTIQUE**



**CIBLE**

# Particularités des antibiotiques

## + Action

- Rares médicaments avec les antiviraux, les antifongiques et les antiparasitaires à ne pas agir sur l 'homme directement

## + Complexité

- Très nombreuses molécules commercialisées appartenant à plus d 'une dizaine de familles structurales différentes
- Des propriétés très diverses:
  - » spectres d 'activité
  - » propriétés pharmacologiques et indications thérapeutiques

## + Evolution

- Erosion plus ou moins rapide de leur efficacité face au développement des résistances bactériennes

# Historique

- ✦ **E. de Freudenreich, Rudolph Emmerich**
  - » Pyocyanase de *P. aeruginosa*, 1888
- ✦ **Paul Ehrlich**
  - » the “magic bullet”
  - » dérivé de l’arsenic (Sylvarsan), 1910
- ✦ **Alexander Fleming**
  - » lysozyme 1920
  - » pénicilline G 1928
- ✦ **Gerhard Domagk**
  - » Prontosil (colorant sulfonamide), 1930s
- ✦ **René Dubos**
  - » gramicidine, 1940
- ✦ **Paul Waksman**
  - » organismes producteurs du sol, 1940s

# Classification des antibiotiques

## ✦ Classification par familles chimiques

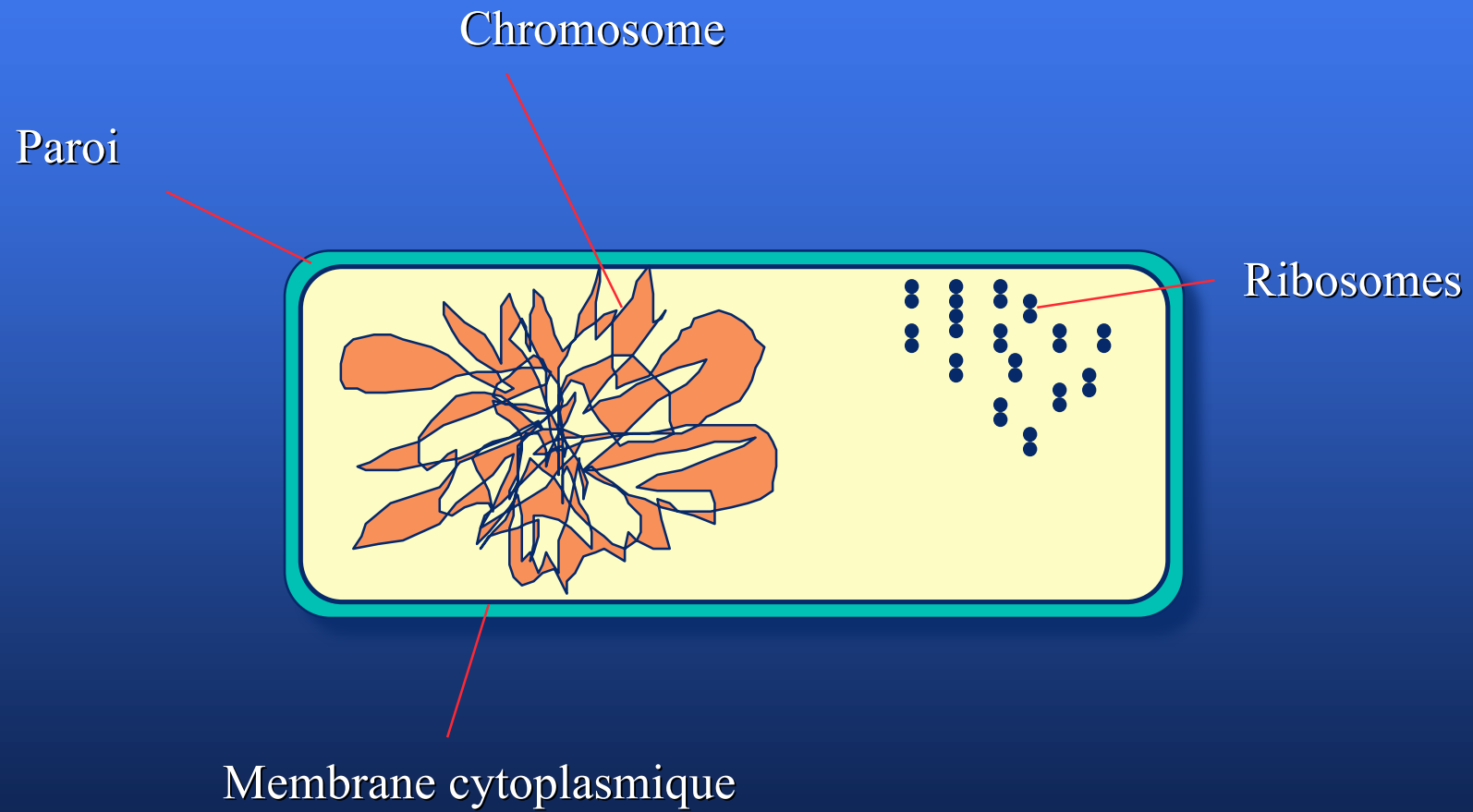
- »  $\beta$ -lactamines
- » aminosides
- » quinolones
- » glycopeptides
- » tétracyclines...et orphelins

## ✦ Classification par spectres d'activité

- » anti-staphylococciques, anti-Pseudomonas, anti-anaérobies...
- » macrolides-lincosamides-synergistines

## ✦ Classification par mécanismes d'action (cibles)

# Cibles des antibiotiques



# Antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi

## + Familles de produits

- »  $\beta$ -lactamines
- » glycopeptides
- » fosfomycine
- » bacitracine
- » divers: bacilysine, cyclosérine, tunicamycine, bicyclomycine....

## + Mécanismes d'action

- Interfèrent spécifiquement avec une des étapes de synthèse du peptidoglycane

# Mécanisme d'action des $\beta$ -lactamines

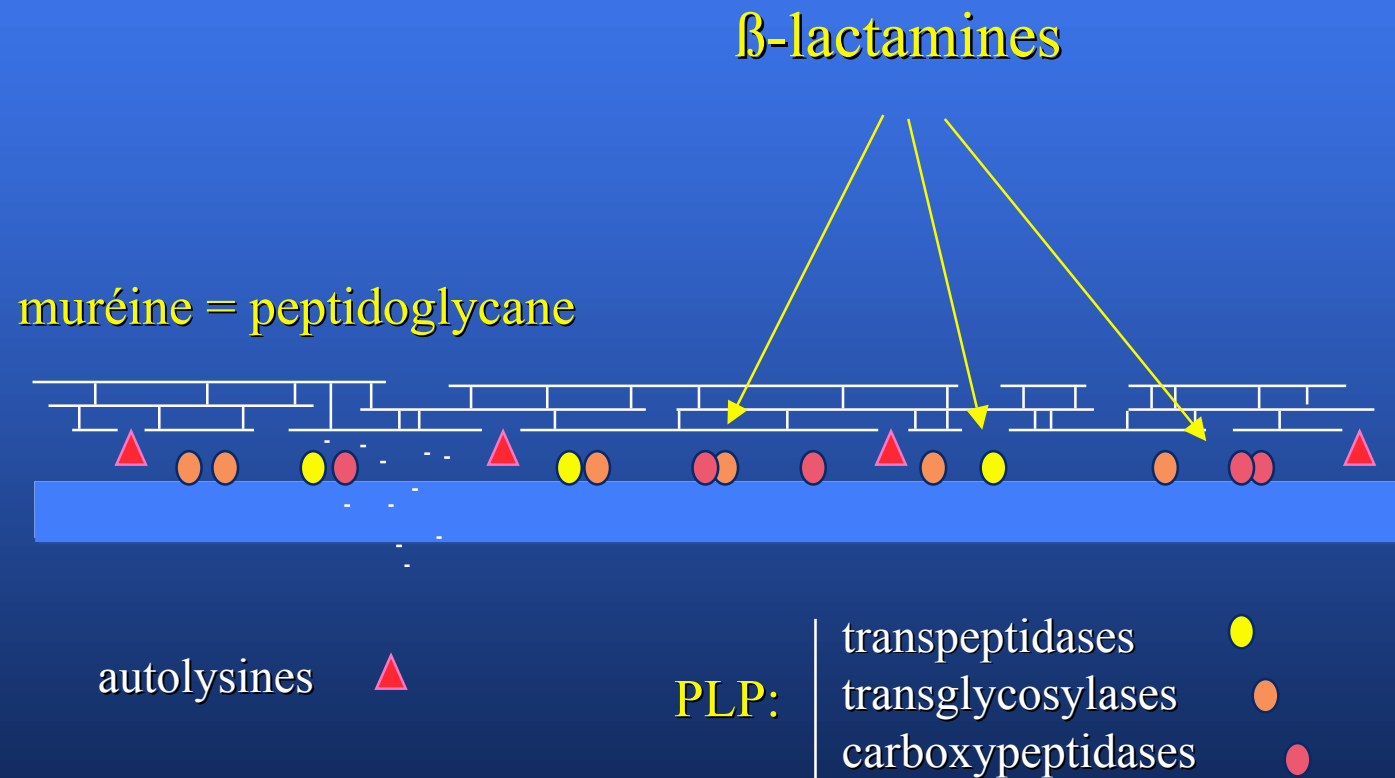
## + Caractéristiques

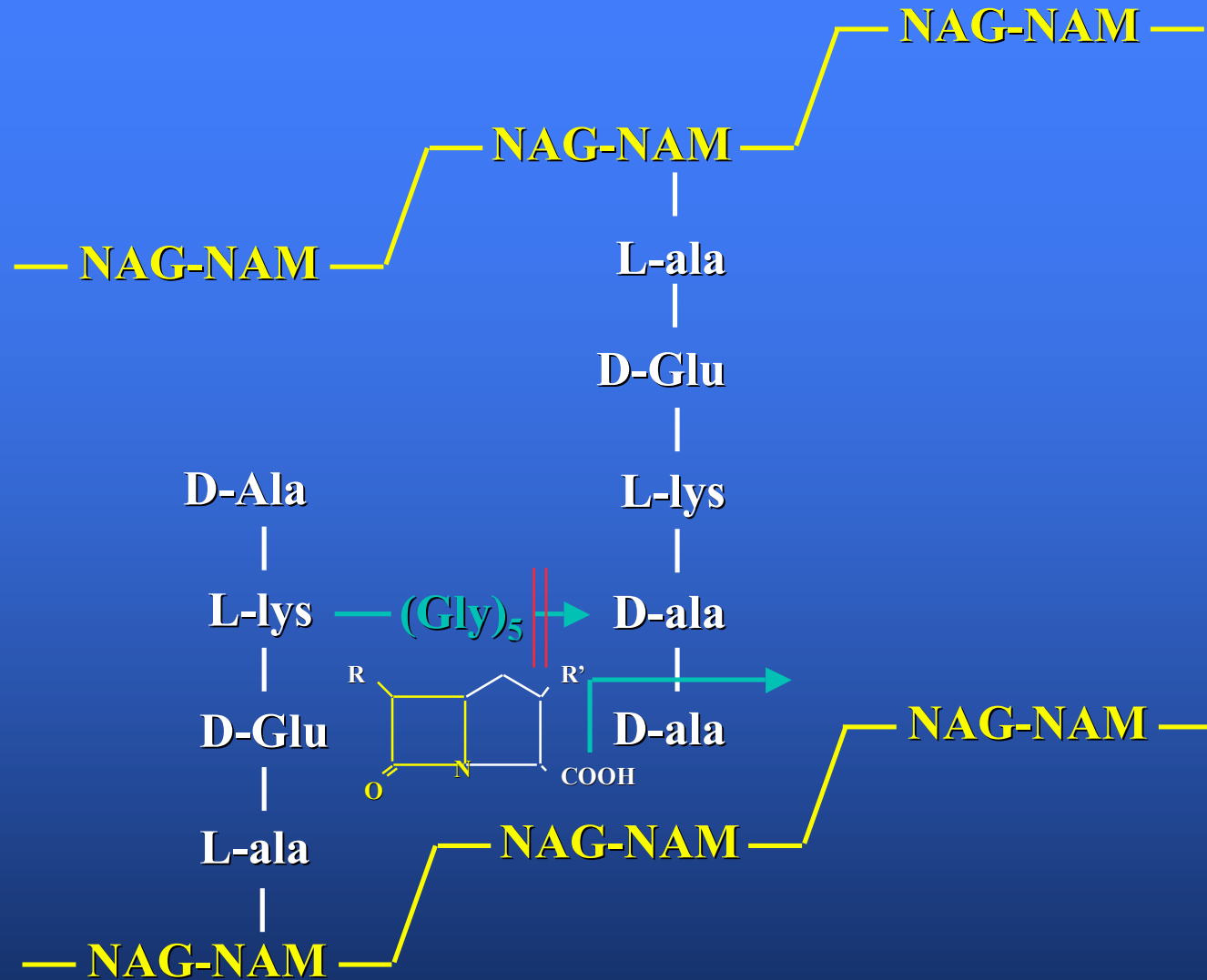
- Arrêt de la croissance et de la division: bactériostase
- Changements morphologiques variables
- Lyse cellulaire: bactéricidie

## + Interaction avec les PLP (PBP)

- PLP: enzymes souvent bifonctionnelles intervenant dans la synthèse ou le remaniement de la paroi
- Affinité  $\pm$  grande de chaque  $\beta$ -lactamine pour les différentes PLP (2 et 3)
- Inhibition compétitive des PLP par analogie stérique entre cycle  $\beta$ -lactam / mucopeptide D-ala/D-ala
- Fixation de la  $\beta$ -lactamine dans le site actif de la PLP par acylation
- Saturation des PLP dépend de l'affinité PLP/ $\beta$ -lactamine et de la  $[\beta\text{-lactamine}]$  au niveau de la paroi

# Mécanisme d'action des $\beta$ -lactamines





**Inhibition de la synthèse du peptidoglycane de *Staphylococcus aureus* par les  $\beta$ -lactamines**

# Classification des $\beta$ -lactamines

## + Pénicillines

- Pénicillines G et V
- Pénicillines M antistaphylococciques: oxacilline, méticilline
- Pénicillines A à large spectre: amoxicilline, ampicilline
- Carboxypénicillines: carbénicilline, ticarcilline
- Uréidopénicillines: pipéracilline...

## + Céphalosporines

- Première génération: céphalotine, céphaloridine, céfazoline...
- Deuxième génération: céfuroxime, céfoxitine...
- Troisième génération: céfotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, céfépime...

## + Autres

- Carbapénèmes: imipénème
- Inhibiteurs de  $\beta$ -lactamase: ac. clavulanique, tazobactam...

## Principales caractéristiques des $\beta$ -lactamines

- ✦ Actives sur des bactéries en phase de croissance uniquement
- ✦ Inactives sur mycoplasmes
- ✦ Souvent bactéricides, effet post-antibiotique variable
- ✦ Action temps-dépendante
- ✦ Peu toxiques
- ✦ Spectre d'activité très variable selon les molécules
- ✦ Familles: pénicillines, céphalosporines, monobactams, carbapénèmes

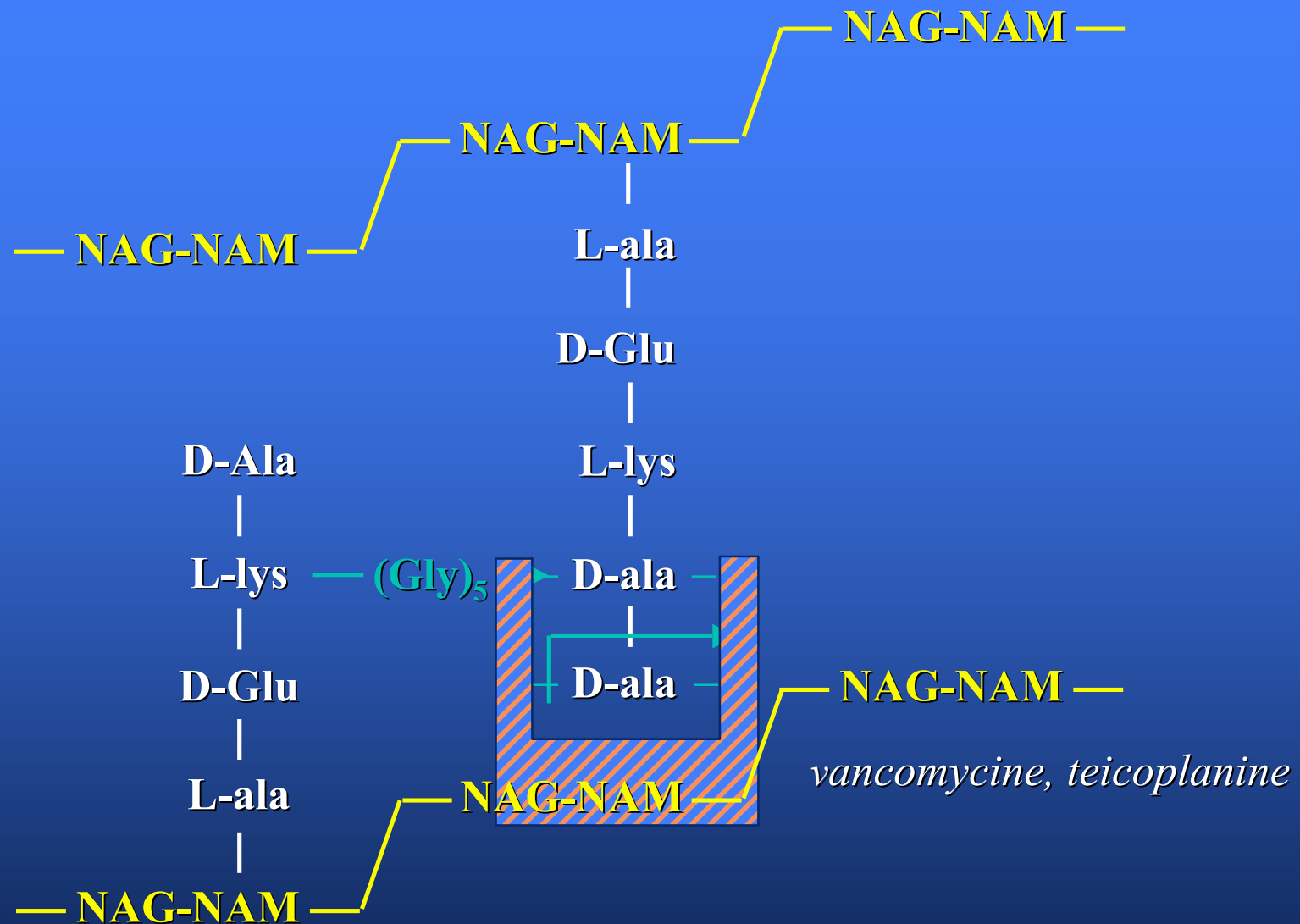
# Mécanisme d'action des glycopeptides

## + Caractéristiques

- Macromolécules c.a. 1500 Da anti-Gram+
- Action bactériostatique lente
- Action bactéricide tardive (temps dépendante)

## + Interaction avec la muréine

- Pas d'action directe sur les PLP
- Formation d'un complexe stable avec le muropeptide D-ala/D-ala par établissement de liaisons hydrogènes
- Empêche l'allongement des chaînes polysaccharidiques (transglycosylation)



**Inhibition de la transglycosylation du peptidoglycane de *Staphylococcus aureus* par les glycopeptides**

## Autres inhibiteurs de la paroi

### + Fosfomycine

- Petite molécule à cycle époxyde
- Agit sur une étape précoce de la synthèse de la muréine
- Inhibe une transférase par analogie stérique avec le phospho-énolpyruvate
- Liaison covalente

### + Bacitracine

- Bloque l'allongement des chaînons polysaccharidiques de muréine
- Inhibe une étape de déphosphorylation

# Inhibiteurs de la synthèse protéique

## + Familles de produits

- Aminosides
- Macrolides, kétolides, lincosamides, streptogramines (MLS)
- Tétracyclines, glycylcyclines
- Phénicolés
- Acide fusidique
- Oxazolidinones

## + Mécanismes d'action

- Se fixent sur des constituants spécifiques du ribosome bactérien
- Empêchent ou gênent la traduction des ARNm donc la formation de nouvelles protéines

# Étapes de la synthèse protéique

## + Aminosides

- processus d'initiation, d'élongation, de terminaison de la synthèse protéique et recyclage des ribosomes

## + Macrolides

- translocation du peptidyl-ARNt + liaison de l'aminoacyl-ARNt

## + Tétracyclines

- liaison de l'aminoacyl ARNt au site A

## + Phénicolés, lincosamides

- formation des liaisons peptidiques catalysées par la peptidyl-transférase

## + Acide fusidique

- translocation du peptidyl-ARNt + élongation du néopeptide + terminaison

## + Linézolide

- Inhibent la synthèse protéique avant la formation du complexe d'initiation (?)

# Mécanisme d'action des aminosides

## + Caractéristiques

- Action bactériostatique rapide
- Action bactéricide précoce concentration-dépendante
- Peu ou pas de lyse cellulaire

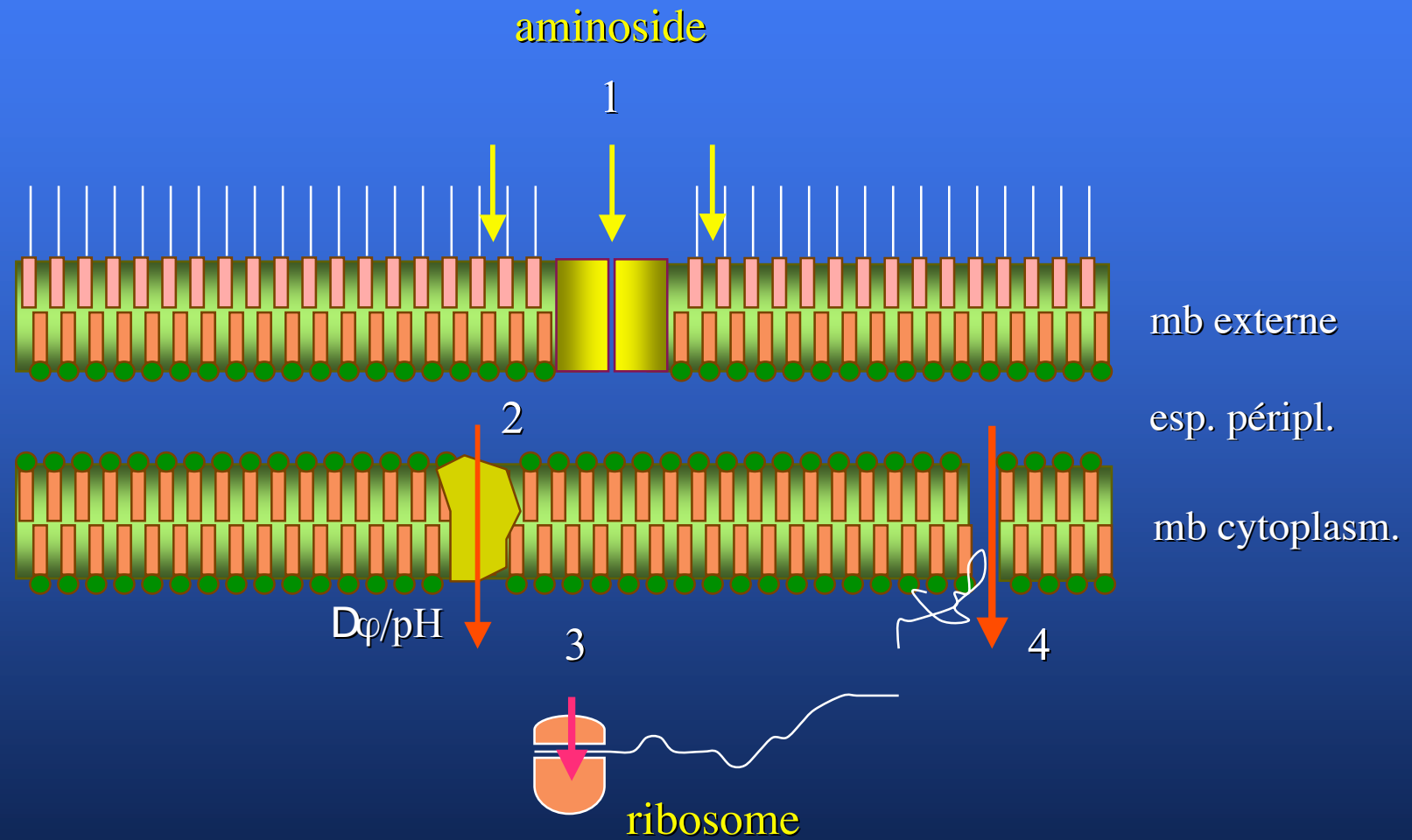
## + Interaction avec les ribosomes

- Sites de fixation multiples sur sous-unités 30S et 50S, sauf strepto (protéine S12 de la sous unité 30S)
- Fabrication de protéines aberrantes = erreurs de traduction
- Perméabilisation indirecte de la membrane cytoplasmique (bactéricidie)

## + Interaction avec les acides nucléiques

- Fixation sur l'ADN...

# Pénétration et Mécanisme d'Action des AGs



# Mécanisme d'action des macrolides

## + Caractéristiques

- Macromolécules avec anneau composé de 14, 15, 16 éléments
- Action le plus souvent bactériostatique

## + Interaction avec le ribosome

- Interaction avec la sous-unité 50S
- Sites de fixation communs (recouvrement) et sites spécifiques: protéines L15, L16, L22, L27...
- Inhibition de l'activité peptidyl transférase (16 macrolides surtout)
- Inhibition de la translocation (14 macrolides)
- Stimulation de la dissociation peptidyl-ARNt / ribosome (tous les macrolides)
- Les macrolides pourraient, en se fixant près du canal de sortie du néopeptide destabiliser le peptidyl-ARNt au cours de sa translocation et induire sa dissociation.

# Antibiotiques agissant sur la synthèse de l'ADN

## + Familles de produits

- Quinolones
- Rifampicine
- Sulfamides et triméthoprim
- Divers: novobiocine, coumermycine....

## + Mécanismes d'action

- Actions très diverses selon les familles d'antibiotiques:
  - » inhibition de la réplication de l'ADN
  - » inhibition de la transcription / ARN polymérase
  - » diminution de la synthèse des précurseurs nucléotidiques

# Mécanisme d'action des quinolones

## + Caractéristiques

- Action bactéricide rapide, filamentation des Gram-, grossissement des Gram+

## + Interaction avec les topo-isomérases

- Topoisomérases I à IV (II = ADN-gyrase)
- Régulation de l'enroulement de la double hélice d'ADN sur elle-même et de la formation de boucles (compactage du génome)
- ADN-gyrase crée un surenroulement négatif nécessaire à la lecture du code génétique: rôle dans la réplication et la transcription
- ADN-gyrase = 2 sous-unités A (site catalytique) + 2 sous-unités B (site d'hydrolyse de l'ATP)
- Fixation des quinolones sur la sous-unité A dans la région QRDR (quinolone-resistance-determining region) et sur la sous-unité B (?)
- Formation de complexes gyrase-ADN-quinolone -> induction du système SOS
- Topoisomérase IV = ParC + ParE... rôle dans la décaténation de l'ADN

## Autres produits

### + Polymyxines

- Antibiotiques polycationiques
- Perméabilisent la membrane externe des bacilles à Gram -
- Dépolarisent la membrane cytoplasmique: arrêtent la respiration cellulaire

### + Nitroimidazoles

- Activité anti-anaérobies
- Nécessitent une réduction préalable du groupement nitro- pour agir, via le complexe de la pyruvate:ferredoxine oxydoréductase
- Radicaux libres oxydent l'ADN en causant des cassures

## Conclusion

- ✦ Cibles et associations d'antibiotiques
  - Associer des molécules agissant sur des cibles différentes
- ✦ Recherche de nouvelles cibles
  - Lutter contre les bactéries multirésistantes...
  - Screenings extensifs de produits chimiques, chimie combinatoire
  - Inhibiteurs de la synthèse des LPS