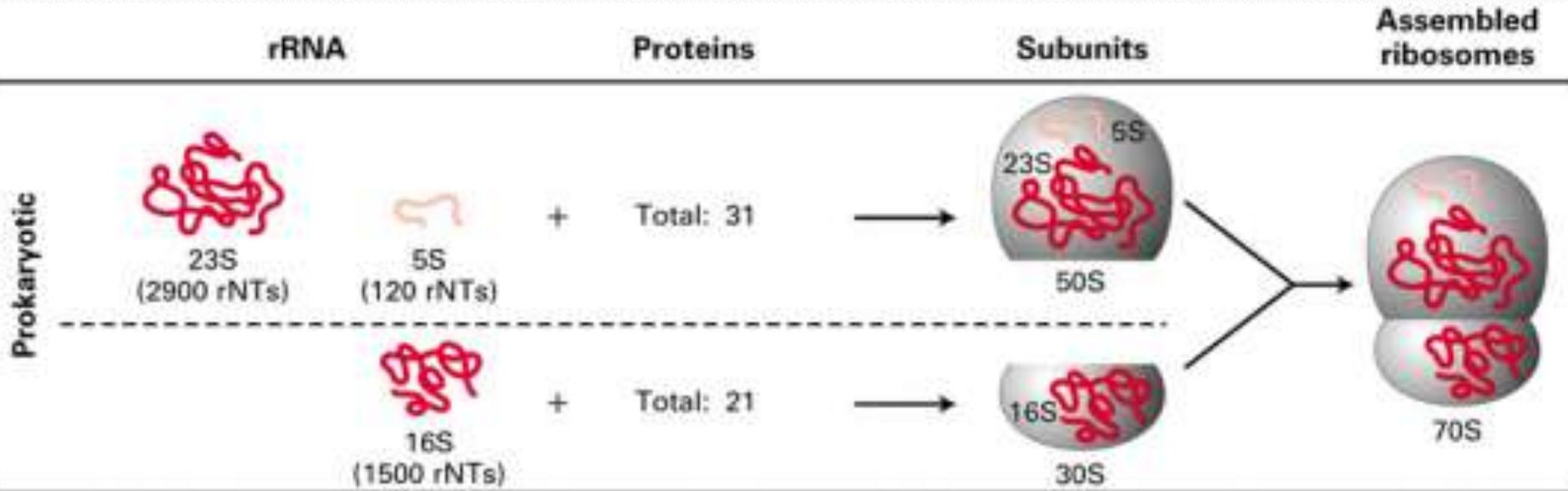
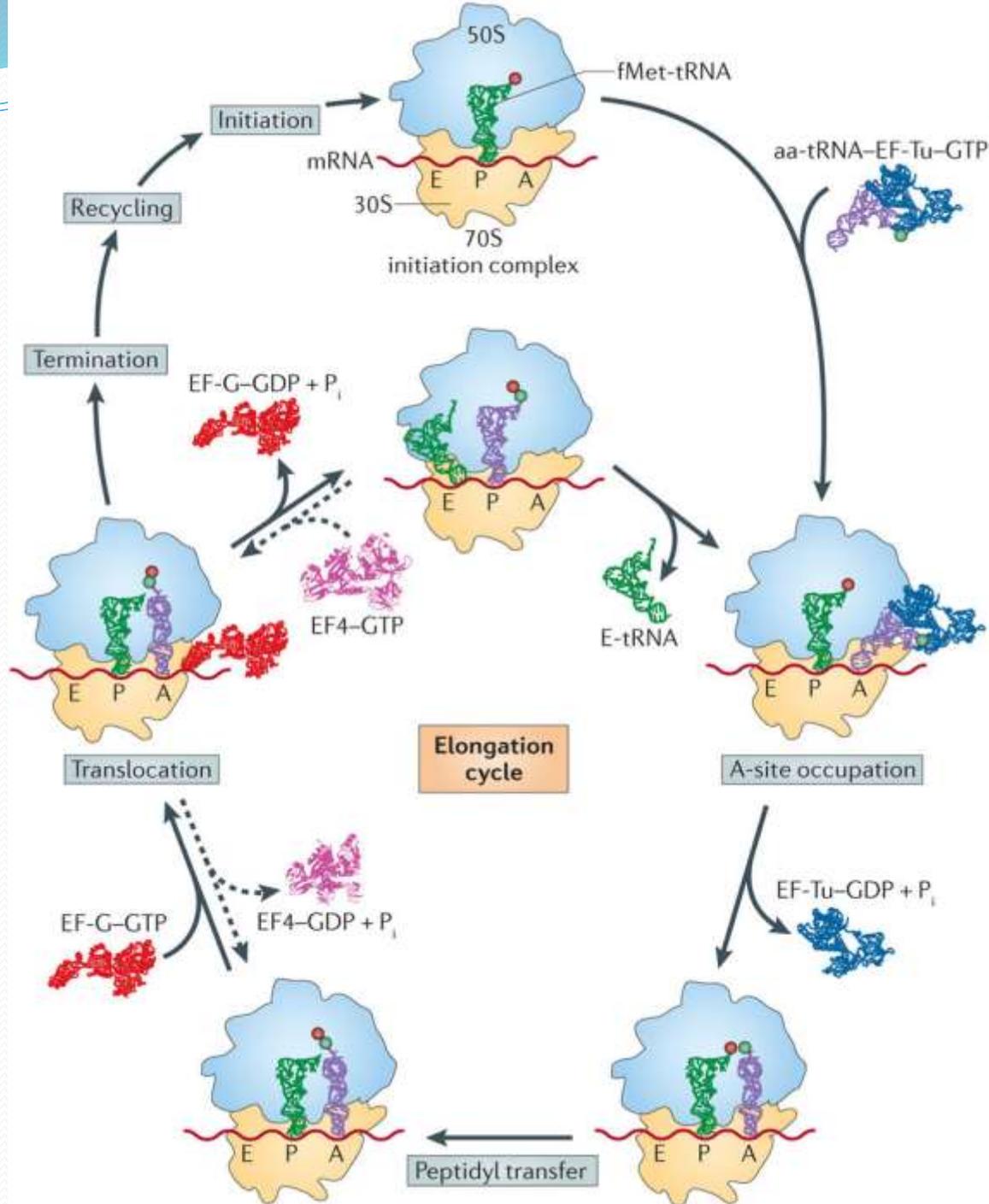


# Antibiotiques agissant sur la synthèse des protéines

Dr. A. MAIRI

# Rappel sur la synthèse des protéines





# Aminoglycosides

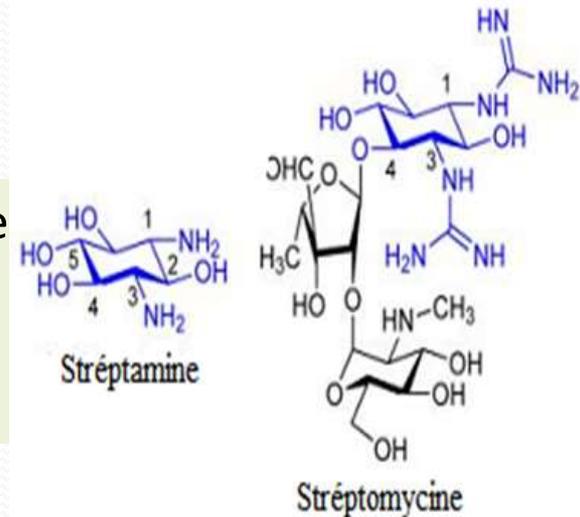
# Historique

- La streptomycine a été isolé par Schatz et al. (1944) à partir de *S. anulatus subsp. griseus* (auparavant *S. griseus*).
- Premier antituberculeux utilisé en thérapie (1946).
- En 1957, la kanamycine, a été isolée de *S. kanamyceticus*, une souche cultivée à partir d'un sol japonais.
- La gentamicine (genticin), produite par *Micromonospora purpurea* et a été découverte en 1963

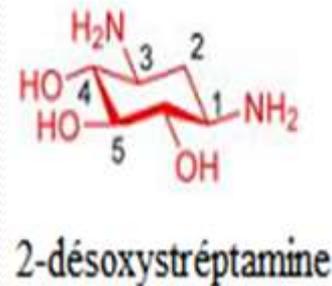
# Structure chimique

Streptomycine est constituée d'une unité disaccharide liée à une streptamine guanidinylée en position 4.

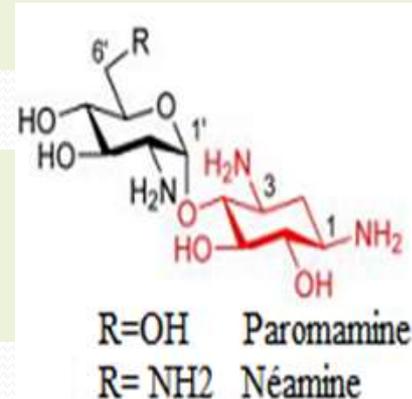
Quelques membres dans cette classe d'aminoglycosides.

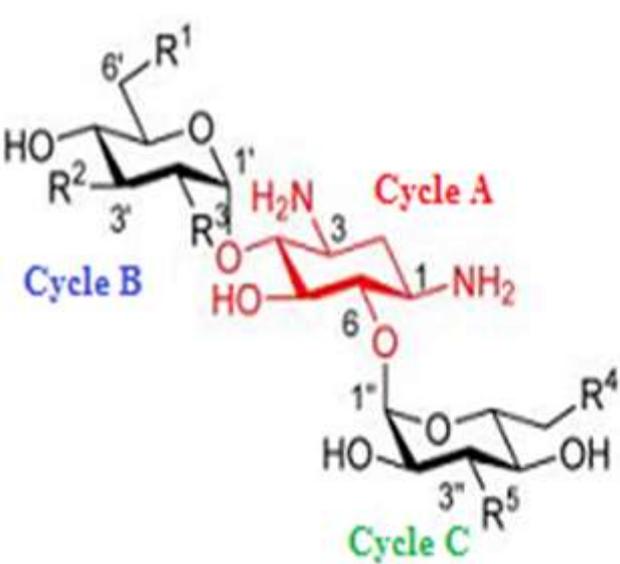


Un grand nombre d'aminoglycosides contiennent la 2-déoxystreptamine (2-DOS) comme squelette de base et sont dérivés de la paromamine (les kanamycines, les néomycines et les gentamicines).

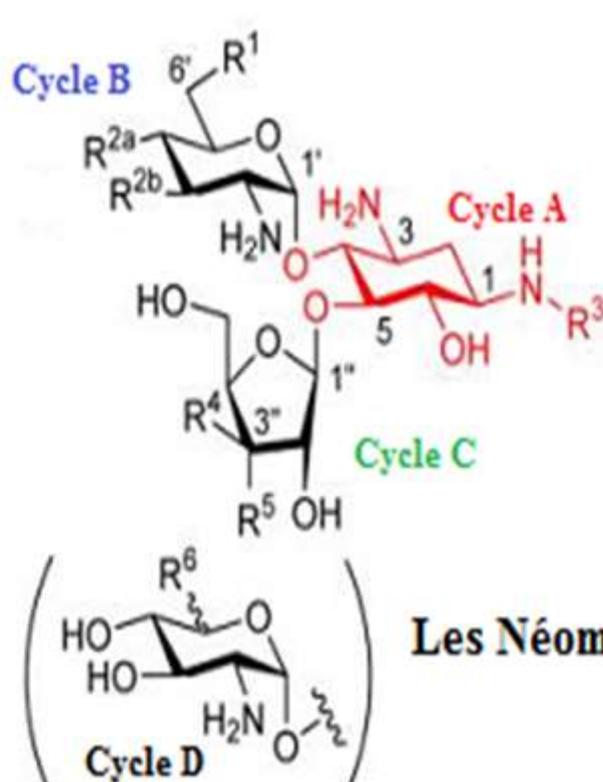


D'autres classes d'aminoglycosides non dérivées de paromamine : les hygromycines et les apramycines ainsi que plusieurs pseudodisaccharides différents.

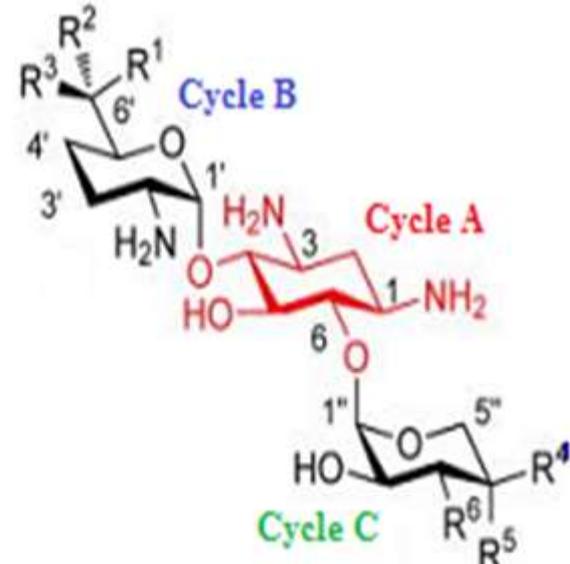




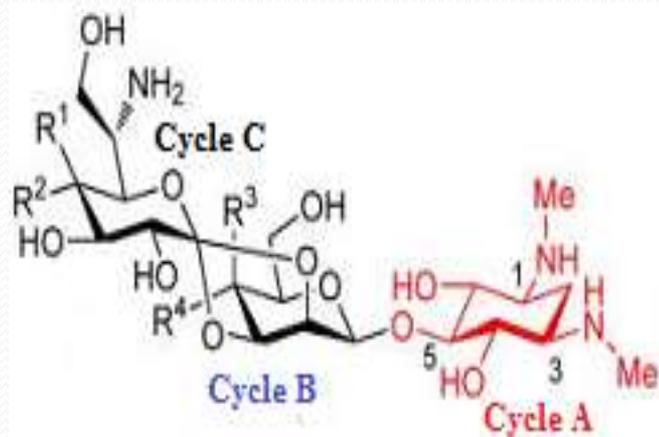
**Les Kanamycines**



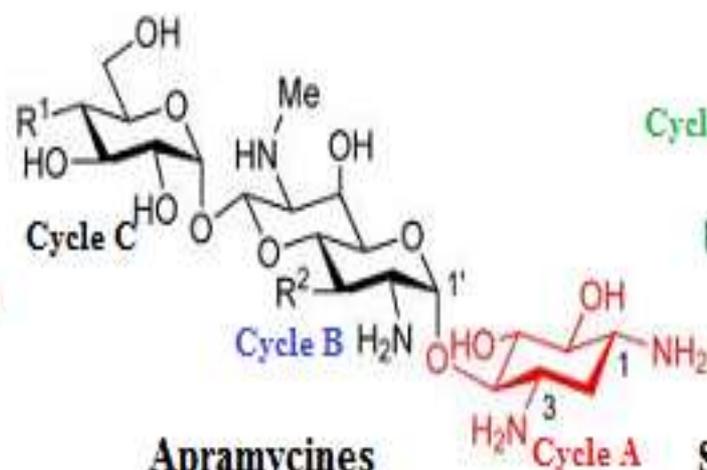
**Les Néomycines**



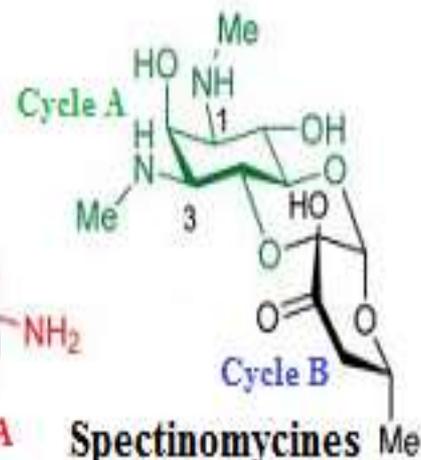
**Les Gentamycines**



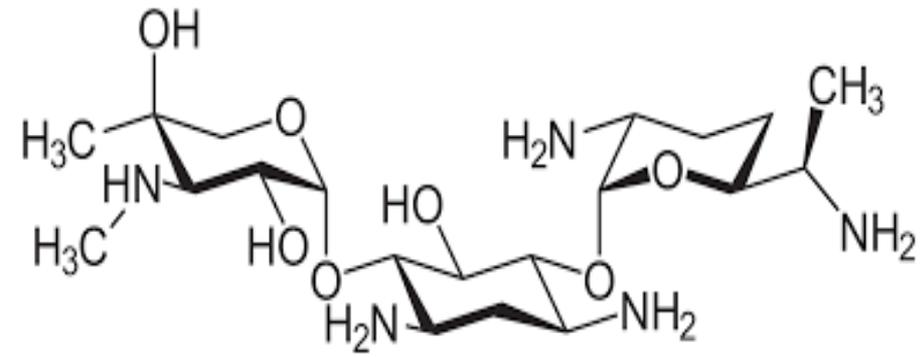
**Hygromycines**



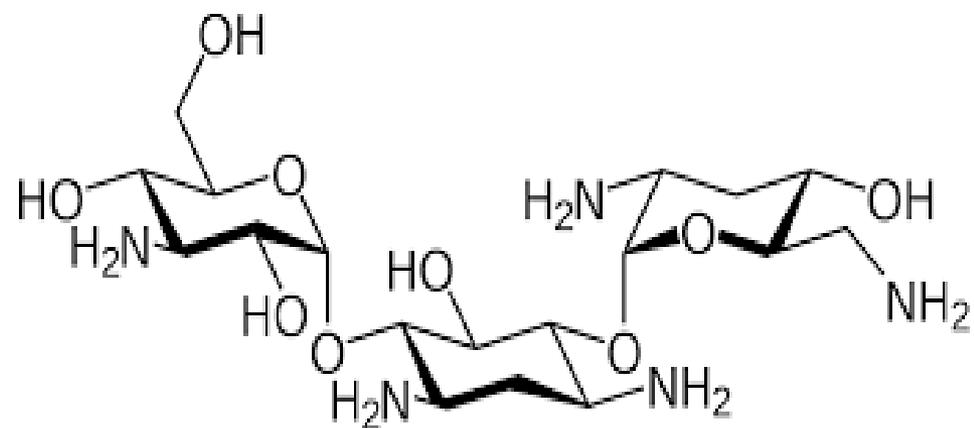
**Apramycines**



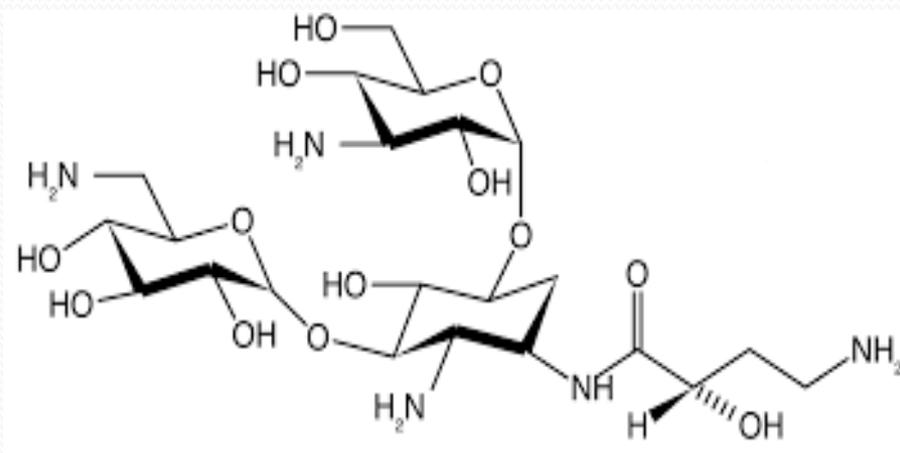
**Spectinomycines**



**Gentamicine**



**Tobramycine**



**Amikacine**

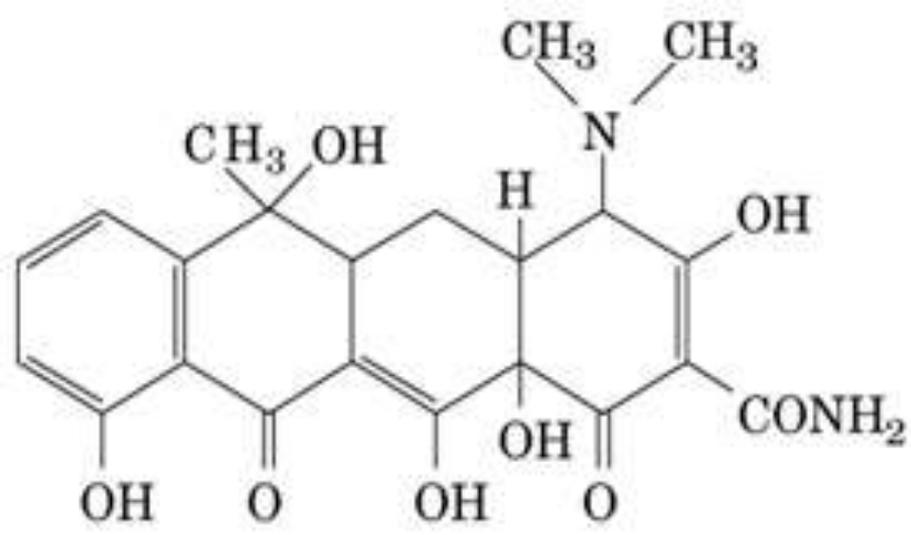
# Mode d'action

- Inhibition de la synthèse des protéines en se liant à la sous-unité ribosomale **30S**.
- Les aminoglycosides ne peuvent pas diffuser à travers les membranes.
- Leur transport à travers la membrane cytoplasmique dépend du transport actif.
- Ce transport est altéré dans des environnements anaérobies, à faible pH externe ou dans des milieux de culture à haute osmolalité.
- La partie essentielle du site A dans la sous-unité ribosomale 30S se compose d'une boucle interne asymétrique composée de trois adénines: **A1408** sur un brin et **A1492 et A1493** sur l'autre brin.
- Avant de lier, le site A est dans (**état de repos ou "off"**).
- La liaison à l'ARNt apparenté conduit à un réarrangement dans le site A : A1492 et A1493 sortent de la boucle interne => Changements de conformation dans le ribosome (**état de décodage ou "on"**).
- Les AG qui se lient dans le site A stabilisent une conformation de la boucle interne très similaire à l'état "on" => D'autres ARNt non apparentés se lient => Mauvaise lecture de l'ARNm et synthèse de protéines défectueuses.

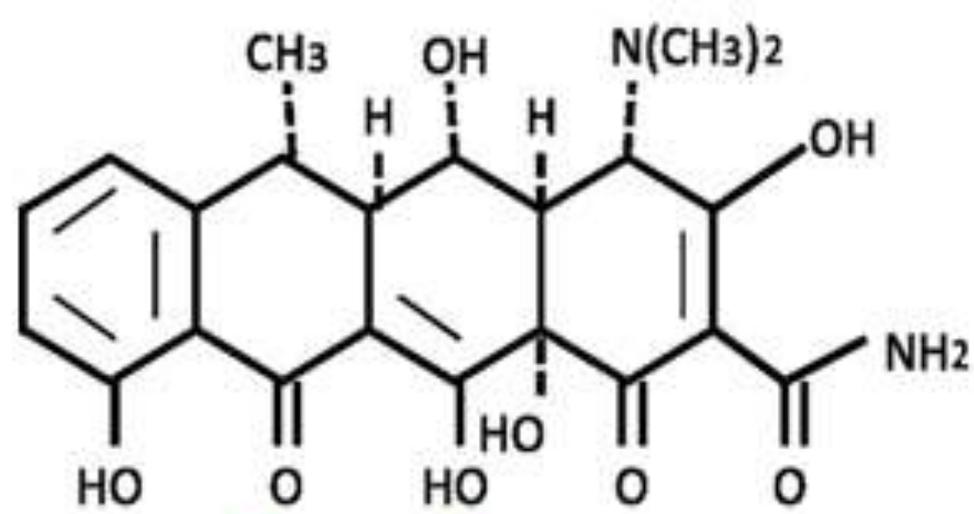
# Tétracyclines et Alkylaminocyclines

# Historique

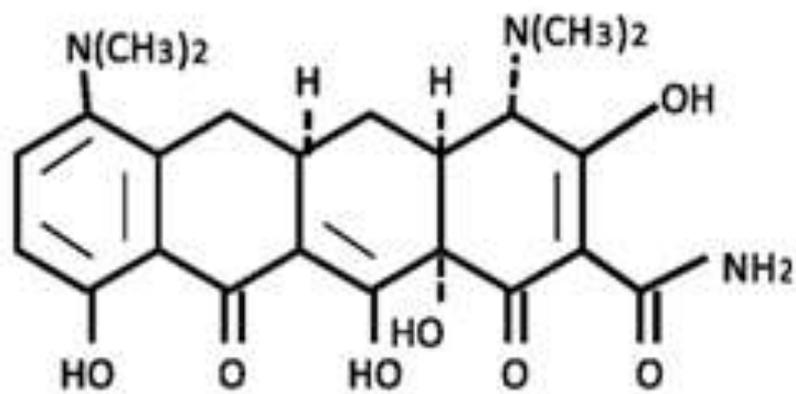
- Auréomycine (chlortétracycline), découvertes par Duggar (1948) à partir de *Streptomyces aureofaciens*
- Terramycine (oxytétracycline), décrites par Finlay et al. (1950) isolée de *S. rimosus*.
- En 1953, la tétracycline a été produite par semi-synthèse à partir de la chlortétracycline;
- Doxycycline et minocycline (action prolongée) ont été synthétisées respectivement en 1966 et 1972.
- Programme de recherche lancé par les laboratoires « *Lederle Laboratories* » dans les années 1990 qui a conduit à la découverte des glycylicyclines (3<sup>ème</sup> G) et au développement de la Tigecycline.



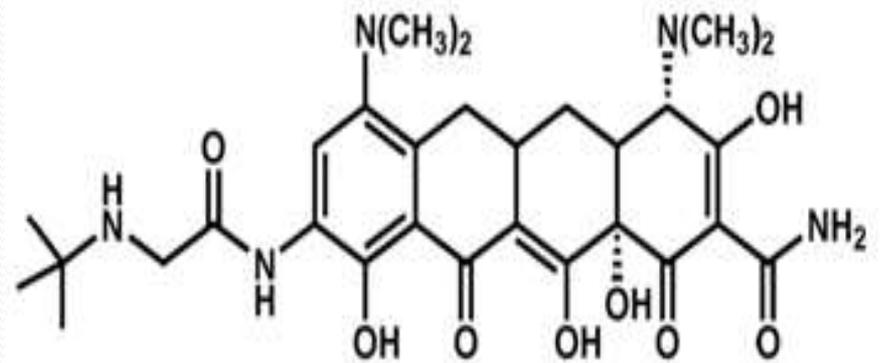
**Tétracycline**



**Doxycycline**



**Minocycline**



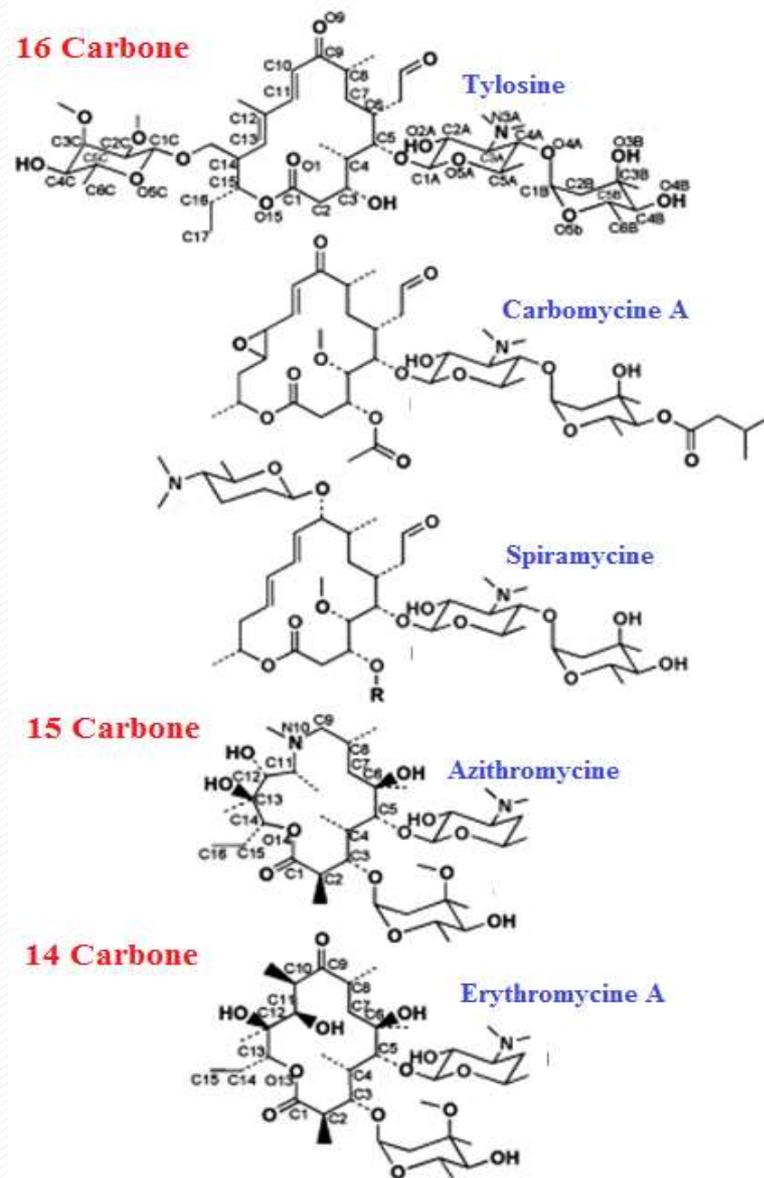
**Tigecycline**

# Mode d'action

- Interfèrent avec l'étape d'initiation en inhibant la liaison de l'ARNt-aminoacyl au site A (SU30S).
- Site de liaison primaire situé dans l'hélice 34 de l'ARNr 16S, qui chevauche avec la boucle de l'anticodon de l'ARNt.
- Se lie aux ribosomes en phase d'élongation et inhibent la délivrance du facteur d'élongation du complexe ternaire EF-Tu+GTP+ARNt-aminoacyl dans le site A.
- Activité à large spectre contre une variété de bactéries Gram-positives et Gram-négatives, les bactéries intracellulaires obligatoires.
- Essentiellement bactériostatiques
- La tigecycline possède une activité efficace contre les entérocoques résistant à la vancomycine (VRE), le SARM et, souvent, des *Enterobacteriaceae* résistant aux carbapénèmes.

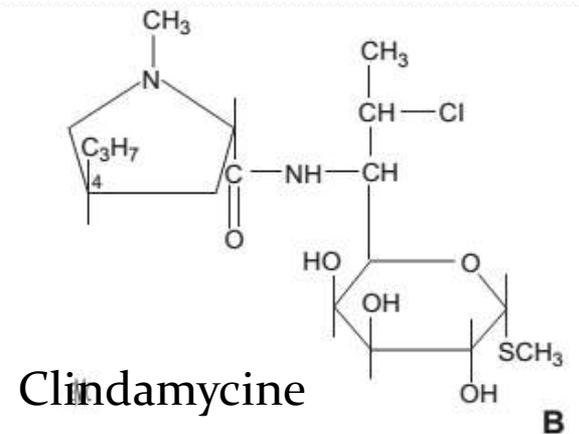
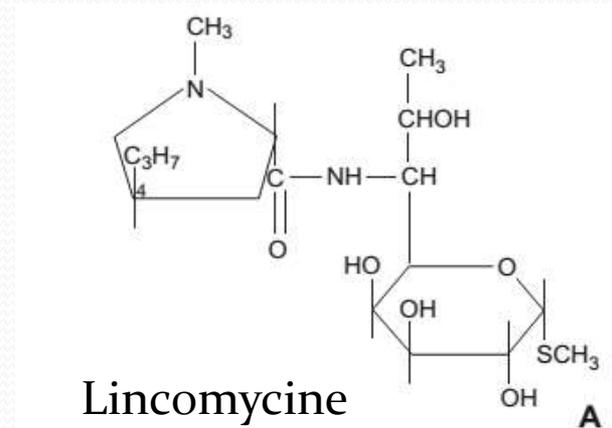
# Macrolides et kétolides

- Découverte par James M. McGuire, qui a isolé et décrit le premier composé principal l'érythromycine (l'otycine) de *S. erythreus* en 1952.
- Les principaux macrolides actifs sont des cycles lactoniques de 14, 15 ou 16 atomes, substitués par deux sucres, dont l'un comporte une fonction aminée.
- La plupart des molécules les plus récentes sont des dérivés semi-synthétiques
- Se lie de manière réversible à la peptidyl transférase (ARNr 23S de la **SU50S**).
- On pense qu'ils bloquent la formation de la liaison peptidique ou la translocation de ARNt-peptidyl du site A au site P.
- Essentiellement des antibiotiques bactériostatiques



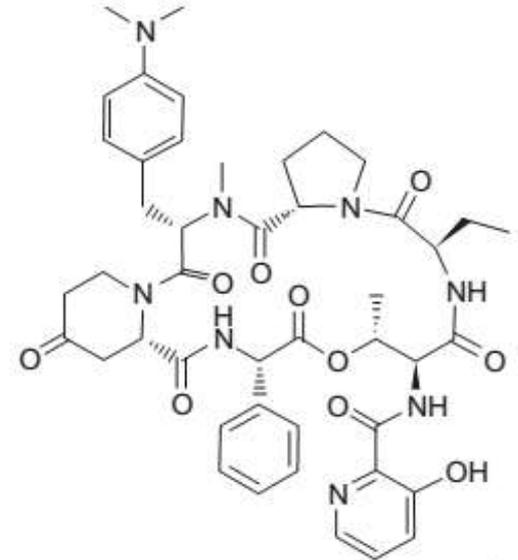
# Lincosamides

- La lincomycine (Lincocine®) a été isolée en 1962 à partir de *S. lincolnensis var. lincolnensis*
- Les lincosamides sont des antibiotiques à spectre étroit: la lincomycine (d'origine naturelle) et son dérivé hémisynthétique, la clindamycine.
- Activité antistaphylococcique et antistreptococcique et pour la clindamycine, son activité antianaérobie.
- En pratique, la clindamycine est utilisée de préférence à la lincomycine car mieux absorbée per os et plus active.
- Mécanisme d'action proche de celui des macrolides (SU50S).
- Les lincosamides inhibent directement la formation de la liaison peptidique entre les acides aminés.
- La diffusion est limitée chez les bactéries à Gram négatif par la présence d'une membrane externe et surtout de pompes d'efflux physiologiques.

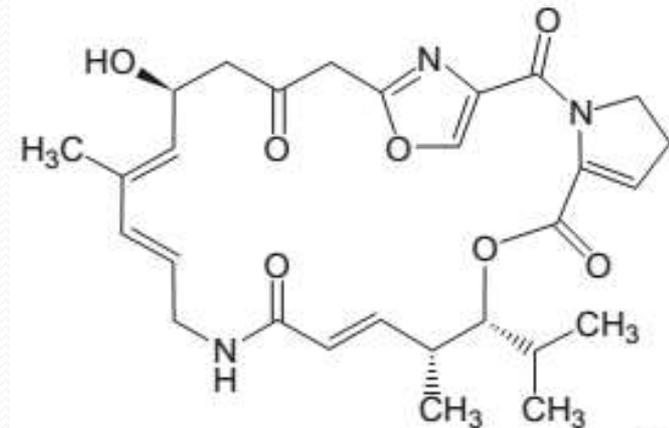


# Stréptogramines

- Antibiotiques à spectre étroit associant deux facteurs synergiques : Un depsipeptide (groupe I) et un macrocycle lactonique (groupe II).
- Deux stréptogramines sont commercialisées : la pristinamycine (Pyostacine®) administrable per os et la quinupristine-dalfopristine (Synercid®) commercialisée depuis 1999, administrable par voie intraveineuse.
- La pristinamycine produite naturel de *S. pristinaespiralis*.
- Les stréptogramines se lient à la **SU 50S** mais ils ont un site de fixation différent expliquant la synergie.
- Un double mécanisme : Inhibition de l'incorporation de l'ARNt-aminoacyl dans le ribosome et la traduction de l'ARNm.



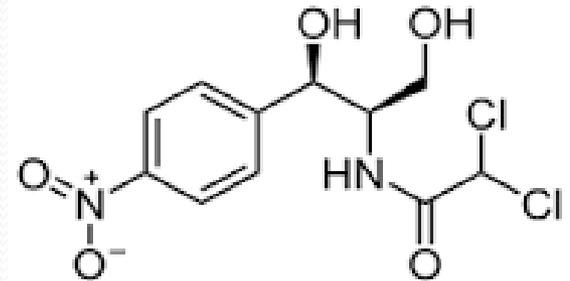
Pristinamycine IA **A**



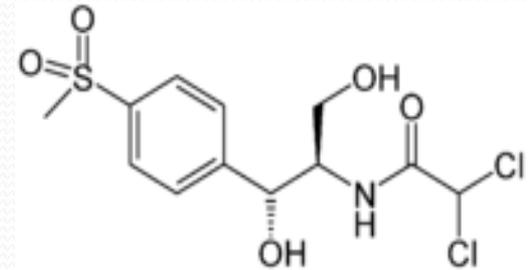
Pristinamycine IIA **B**

# Phénicolés

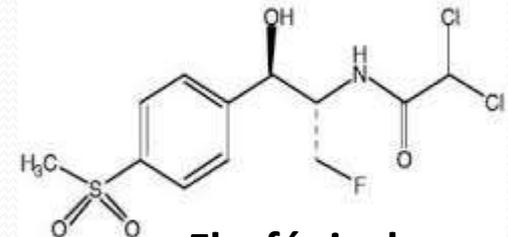
- Isolé par John Ehrlich (1947) et ses collègues de *S. venezuelae*.
- Activité biologique a été décrite par Smith et al. (1947) et Gottlieb et al. (1948).
- Le médicament a été introduit dans la pratique clinique en 1949 (Chloromycetin).
- Premier antibiotique obtenu par synthèse totale depuis 1950.
- Inhibition compétitive pour la liaison de l'ARNt aminoacile au domaine peptidyltransférase de la **SU 50S**.
- Ceci induit un changement de conformation dans le ribosome, ce qui ralentit ou même inhibe l'incorporation de l'ARNt-aminoacyle et à son tour la réaction de la transpeptidation.
- Le chloramphénicol est bactériostatique.



**Chloramphénicol**



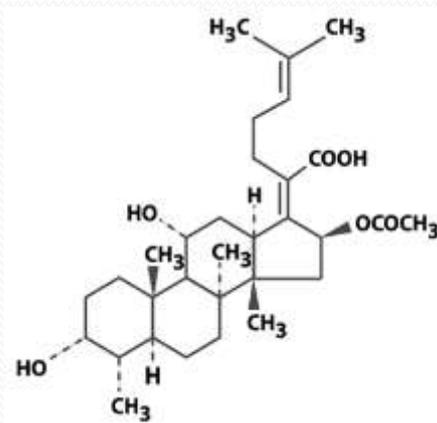
**Thiamphénicol**



**Florfénicol**

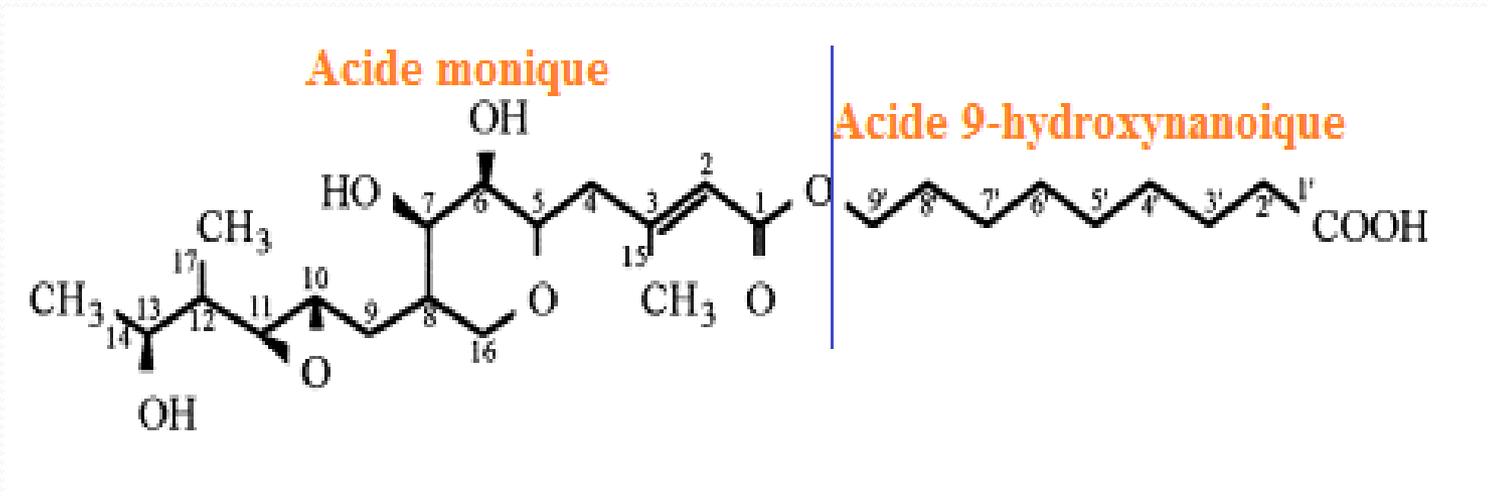
# Acide fusidique

- Seul représentant de la classe des fusidanines, un antibiotique de structure stéroïdienne
- Isolé en 1962 à partir de filtrats de culture de *Fusidium coccineum* et est apparenté par sa structure à la céphalosporine P1.
- Spectre d'activité intéresse les bactéries à Gram positif, en particulier les staphylocoques. Inhibition due facteur d'élongation EF-G.
- Empêche la dissociation du complexe formé entre le GDP, EF-G et le ribosome, inhibant ainsi l'étape de translocation de l'ARNt -peptidyle du site P vers le site A du ribosome.
- Traitement de souches multirésistantes de *S. aureus*.
- Bactériostatique mais peut être bactéricide à de fortes concentrations



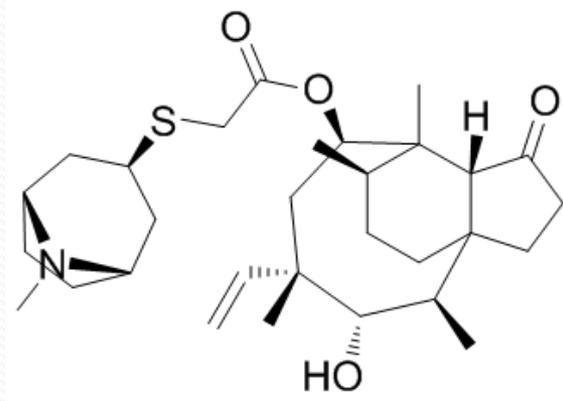
# Mupirocine

- Egalement appelée acide pseudomonique parce que son principal métabolite (acide pseudomonique A, responsable de la majeure partie de l'activité) est dérivé de *Pseudomonas fluorescens*.
- Cible est l'ARNt-isoleucyl synthetase bactérienne.
- Empêche l'incorporation de l'isoleucine dans les chaînes protéiques, conduisant à l'arrêt de la synthèse des protéines.
- Bactériostatique à faible concentration mais devient bactéricide à des concentrations obtenues localement par administration topique

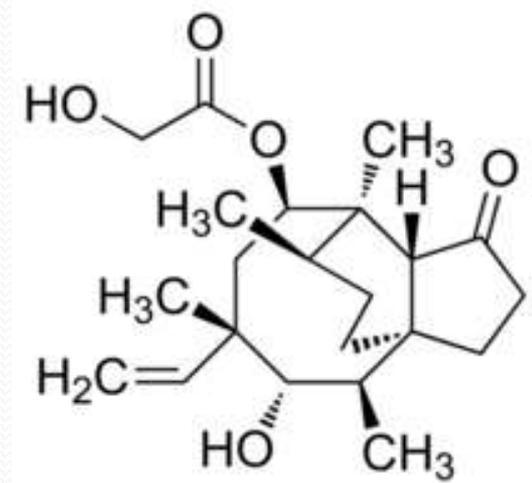


# Rétapamuline

- La rétapamuline est un dérivé semi-synthétique de la pleuromutiline, un antibiotique tricyclique naturel, découvert au début des années 1950.
- Se lie au domaine V de l'ARNr 23S (**SU 50S**), bloquant ainsi la formation des peptides directement en interférant avec la liaison du substrat.
- La rétapamuline a été développée comme un antibiotique topique pour la prise en charge de l'impétigo et des lésions cutanées traumatiques secondairement infectées et non compliquées



Rétapamuline



Pleuromutiline

# Oxazolidinones

- Le linézolide est le premier représentant commercialisé.
- Initialement développés au début des années 1980 comme inhibiteurs de la monoamine-oxydase, les propriétés antibactériennes des oxazolidinones n'ont été mises en évidence que secondairement, conduisant à leur développement comme antibiotiques en 1987.
- Leur site de liaison est situé à proximité de la peptidyl transférase avec le site A du ribosome bactérien.
- Cette interaction empêche la formation du complexe ternaire d'initiation qui associe l'ARNt<sup>met</sup>, l'ARNm et la sous-unité 50S du ribosome.
- Les oxazolidinones montrent une activité utile uniquement contre les cocci Gram-positifs, en raison de l'efflux actif dans la plupart des bactéries Gram-négatives.

