

Généralité sur les Antibiotiques

1- Définition d'un antibiotique

- Substances chimiques, naturelle produites par des microorganismes (bactéries et champignon);
- ou obtenus par semi-synthèse ou synthèse chimique et dont l'activité thérapeutique se manifeste à très faible dose et d'une manière spécifique;
- Capables d'inhiber :
 - spécifiquement la croissance (action bactériostatique) ou de
 - tuer (action bactéricide) d'autres microorganismes.

Introduction des nouvelles classes d'antibiotiques

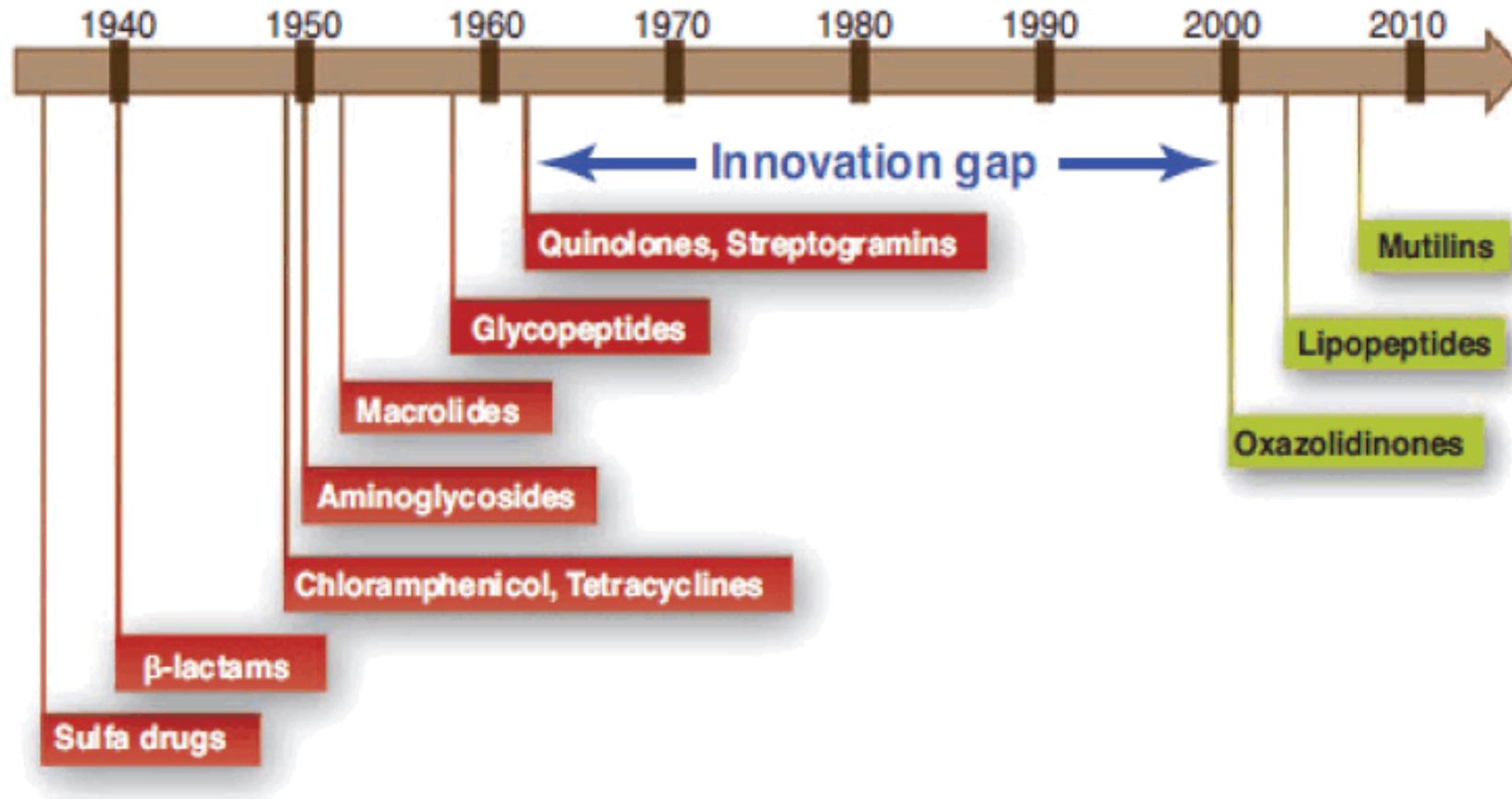


FIGURE A6-3 Between 1962 and 2000, no major classes of antibiotics were introduced.

3- Classification des antibiotiques

- Les antibiotiques peuvent être classés selon plusieurs critères :

1. l'origine : naturelle, semi- synthétiques, synthétiques (quinolones)

2. la nature chimique : Parenté structure chimique (cycle β -lactame) et classification en famille

ATB "orphelins ": acide fusidique, fosfomycine, triméthoprime

3. le spectre d'action : - **Large** : ATB efficaces contre de nombreuses bactéries à G⁺ et/ou G⁻

(Amoxicilline: CG⁺, CG⁻, BG⁻)

- **Etroit**: spécifique à un groupe réduit de microorganismes.

(pénicilline G: CG⁺ et BG⁺)

4. le mécanisme d'action : Cinq modes d'action qui peuvent être individualisés en fonction de la cible de

l'antibiotique

4- Classification selon mode d'action

Cinq modes d'action qui peuvent être individualisés en fonction de la cible de l'antibiotique

- **Action sur la synthèse du peptidoglycane**

B-lactamines, vancomycine, fosfomycine,

- **Action sur la membrane cytoplasmique**

Polymexine (colistine)

Action sur la synthèse des acides nucléiques (ADN et ARN)

Quinolones

- **Action sur la synthèse des protéines**

Macrolides, tetracyclines, chloramphenicol, aminosides

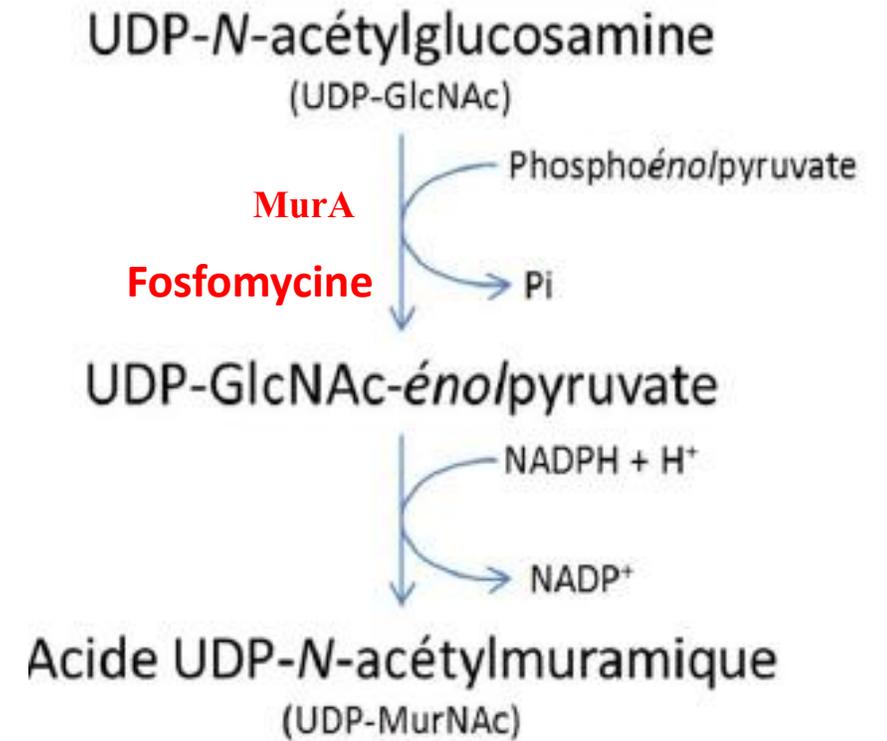
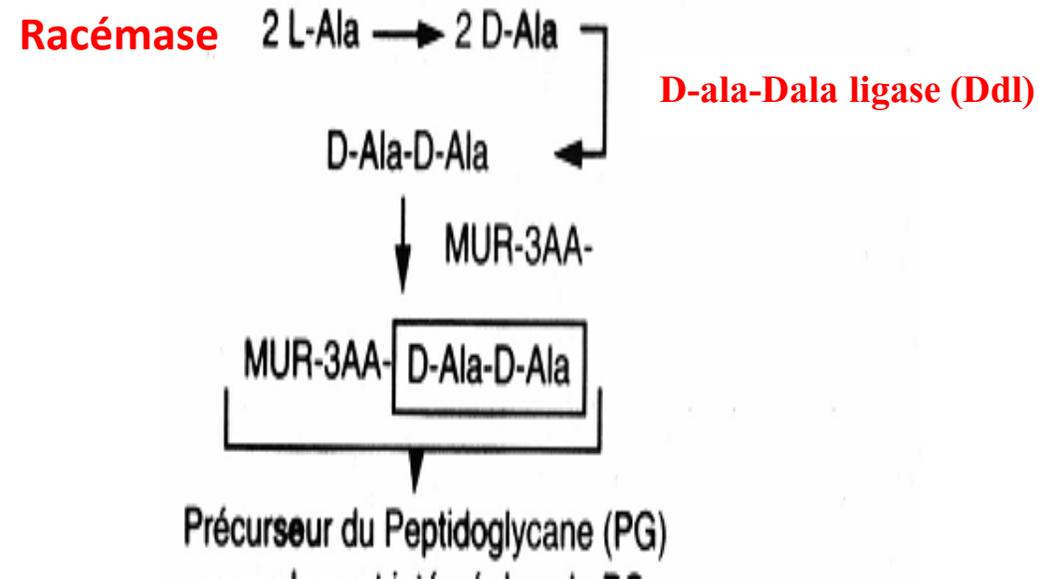
- **Action sur le métabolisme intermédiaire**

Sulfamides, Triméthoprime

Action des Antibiotiques sur la paroi

1- Inhibition de la synthèse des précurseurs de la paroi

1.1. D-cyclosérine : est un analogue de D-Ala, et bloque l'action de la D-Ala racémase et de la D-Ala ligase (Ddl) .



1.2. fosfomycine : C'est un analogue structural du phosphoénolpyruvate (PEP) et **inhibe ainsi l'enzyme cytoplasmique MurA**, qui permet la **conversion de l'UDP-NAG en acide UDP-NAM**. Action **Bactéricide**.

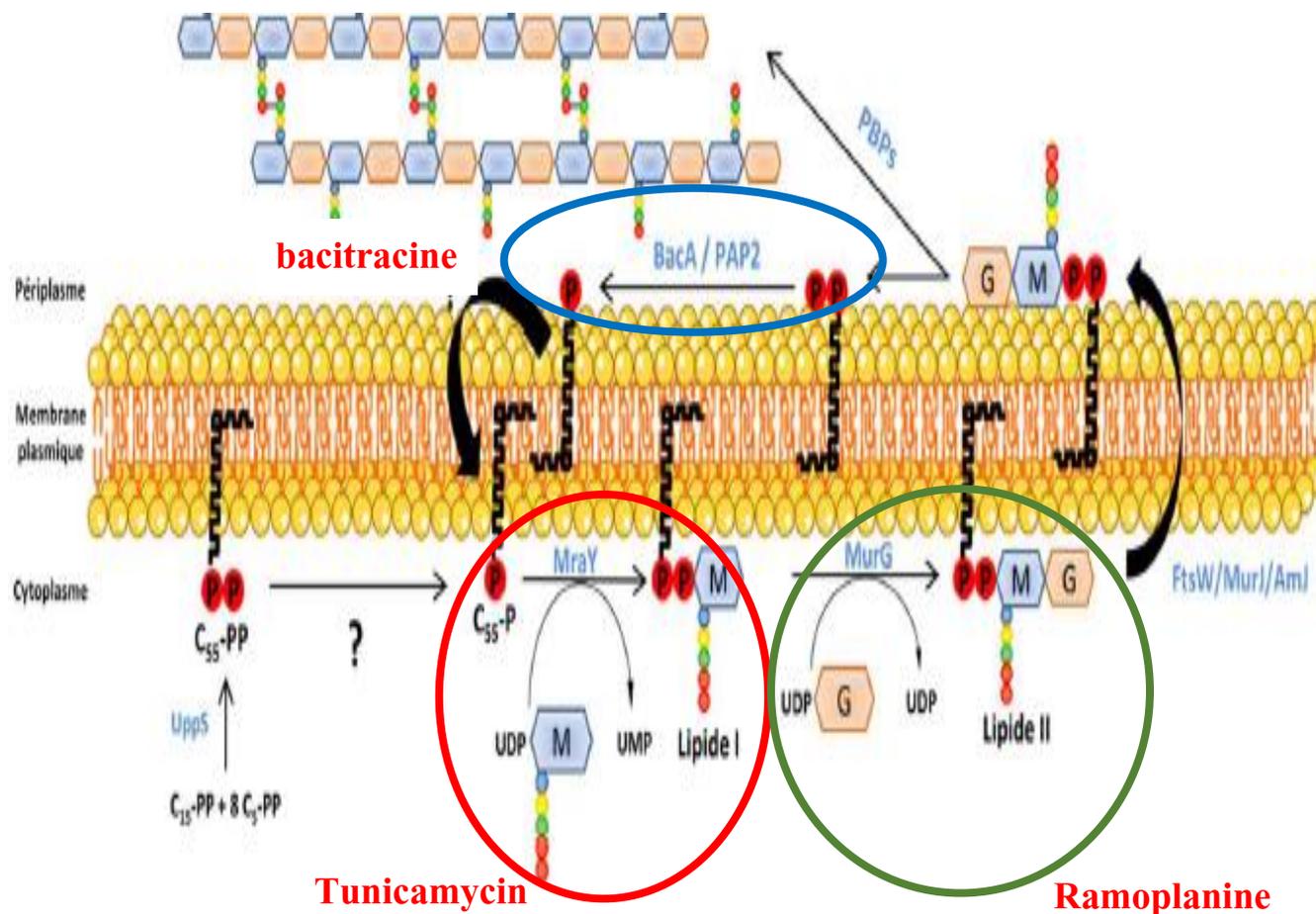
2- Inhibition du transfert des précurseurs de la paroi sur un transporteur lipidique

2.1. Tunicamycine : agit comme un **analogue du précurseur UDP-MurNAc-pentapeptide** et inhibe ainsi la **translocase** **MraY** en se fixant sur son site actif .

2.2. Ramoplanine : c'est un peptide qui inhibe l'activité de la glycosyltransférase **MurG** en se liant à ses substrats qui sont **le lipide I et le lipide II**

2.3. La bacitracine : c'est un antibiotique qui interagit spécifiquement avec **l'undécaprényl pyrophosphate libéré du côté périplasmique de la membrane interne** suite aux étapes de polymérisation du peptidoglycane.

La bacitracine séquestre le C55-PP et empêche sa déphosphorylation. Il ne peut alors plus être réutilisé dans la voie de biosynthèse du peptidoglycane



3-Inhibition des étapes de polymérisation du peptidoglycane

3.1. les b-lactamines : Ils inhibent l'activité de **transpeptidation des PBP** en se liant de manière covalente au site actif des PBP et cela du fait de leur similarité structurale avec le dipeptide D-Ala-D-Ala, substrat des PBP.

3.2. les glycopéptides : inhibe l'activité de **transpeptidation des PBP** en se **liant aux deux acides aminés D-alanine-D-alanine**

3.3. Moenomycine : inhibe l'activité de **transglycosylation des PBP** et **empêche ainsi la polymérisation de la chaîne de peptidoglycane**

Mode d'action des β -lactamines

Les β -lactamines sont des analogues de la terminaison **D-ala-D-ala**, qui se trouve à l'extrémité du pentapeptide du lipide II.

Cette ressemblance avec le dipeptide terminal leur permet d'interagir avec les transpeptidases et empêchent la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane.

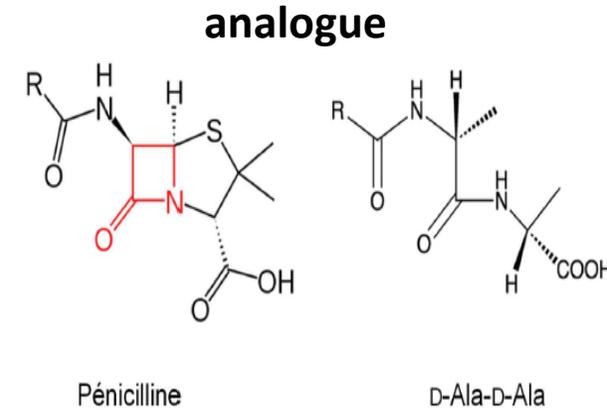
- les bêta-lactamines sont des substrats-suicide

-Les β -lactamines se fixent et inactivent des cibles situées sur la membrane cellulaire : **penicillin-binding**

proteins PBP ou PLP.

-Les PBP sont des enzymes

Transpeptidases
Endo-peptidases
Carboxypeptidases.



- Cette interaction est responsable de la formation d'un complexe penicillinoyl-enzyme inactif suite à la création d'une liaison covalente entre la protéine et l'antibiotique.

- L'inhibition de la réaction de transpeptidation est responsable de la désorganisation de la structure du peptidoglycane, qui ne peut plus assurer sa fonction, entraînant ainsi la lyse de la bactérie cible.

Mode d'action des β -lactamines

- Chaque espèce bactérienne possède plusieurs PLP: 3 à 10 (chez *E. coli*, il existe dix, numérotées de 1 à 7) et sont classées en fonction de leur poids moléculaire.

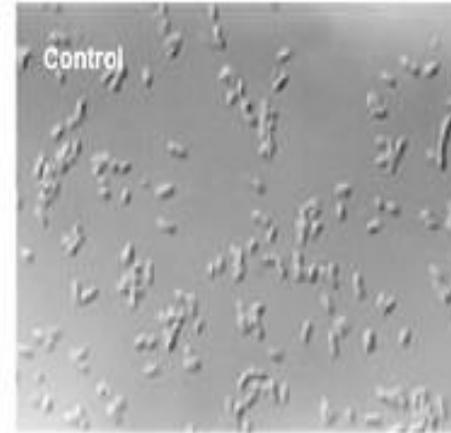
PLP	Enzyme	Taille (kDa)
PLP1A	Transglycosylase/transpeptidase	94.5
PLP1B	Transglycosylase/transpeptidase	94.3
PLP1C	Transglycosylase/transpeptidase	85.1
PLP2	Transpeptidase	70.8
PLP3	Transpeptidase	63.9

- AMP se fixe surtout sur les PLP2 et 3, AMX sur les PLP1 et 2 et la majorité des céphalosporines sur les PLP 1A et 3.

- Les conséquences indirectes de leur inactivation
sont clairement visibles.

- la **PBP1** contrôle l'élongation de la bactérie et son inhibition cause la lyse cellulaire;
- la **PBP2** contrôle la forme de la bactérie et son inhibition donne naissance à des bactéries ovoïdes
- la **PBP3** contrôle la formation du septum et son inhibition entraîne la formation de bactéries filamenteuses.

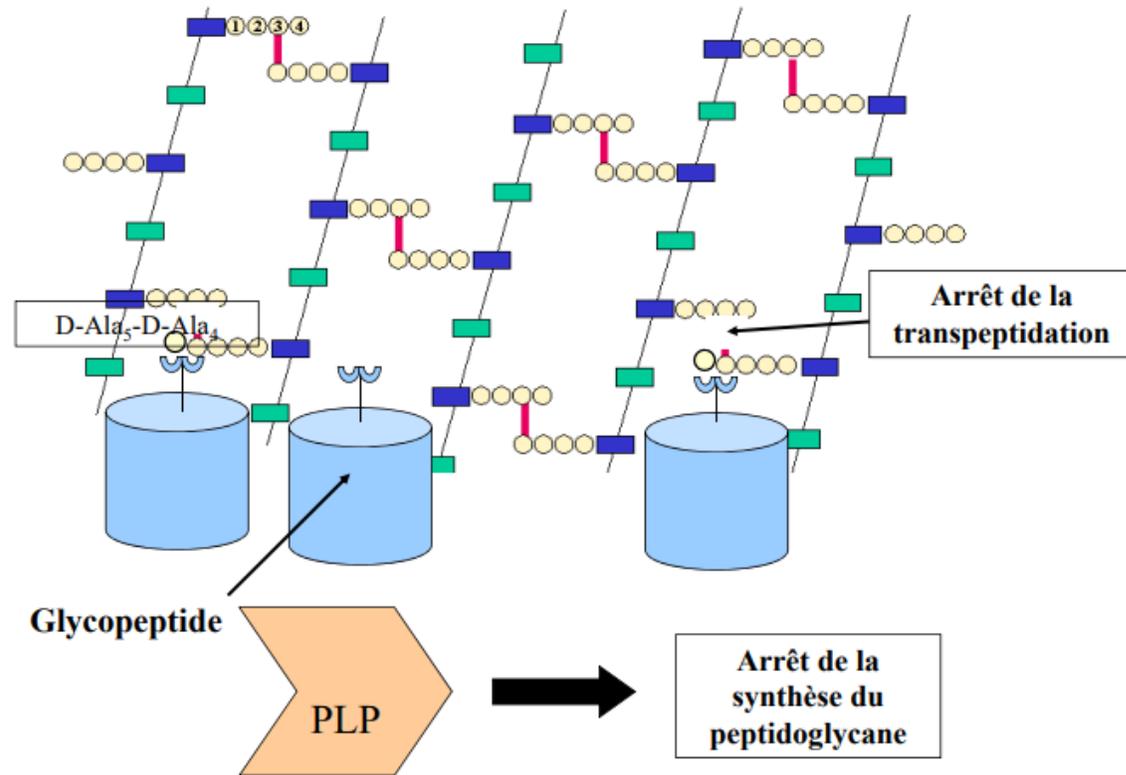
Bactéries incubées avec des β -lactames



L'antibiotiques bloquent la synthèse de la paroi, la cellule s'allonge sans faire de paroi et elle explose sous l'effet de la pression interne

Mode d'action des glycopeptides

Le mode d'action de ces antibiotiques repose sur leur **forte affinité pour l'extrémité** des **précurseurs de la paroi se terminant par un dipeptide D-ala-D-ala** à laquelle ils se fixent par l'intermédiaire de cinq liaisons hydrogène



Les antibiotiques à deux composants sont constitués de deux peptides qui ont des fonctions physiologiques distinctes : l'un est responsable de l'ancrage au lipide II et l'autre de la formation de pores.

Biosynthèse du peptidoglycane et mode d'action des glycopeptides

Les glycopeptides se fixent au niveau de la face externe de la membrane cytoplasmique sans pénétrer dans le cytoplasme, ils empêchent ainsi, par encombrement stérique (du fait de leur masse moléculaire élevée d'environ 1 500 Da), les étapes enzymatiques (transglycosylation et transpeptidation) au cours de l'assemblage du peptidoglycane naissant

ATB interagit au niveau de la partie peptidique du lipide II, plus précisément au D-Ala-D-Ala terminal.

La vancomycine peut également se lier aux pentapeptides non pontés des chaînes naissantes de peptidoglycane.

Dans les deux cas, la liaison du glycopeptide au motif D-Ala-D-Ala inhibe les réactions de transpeptidation et de transglycosylation

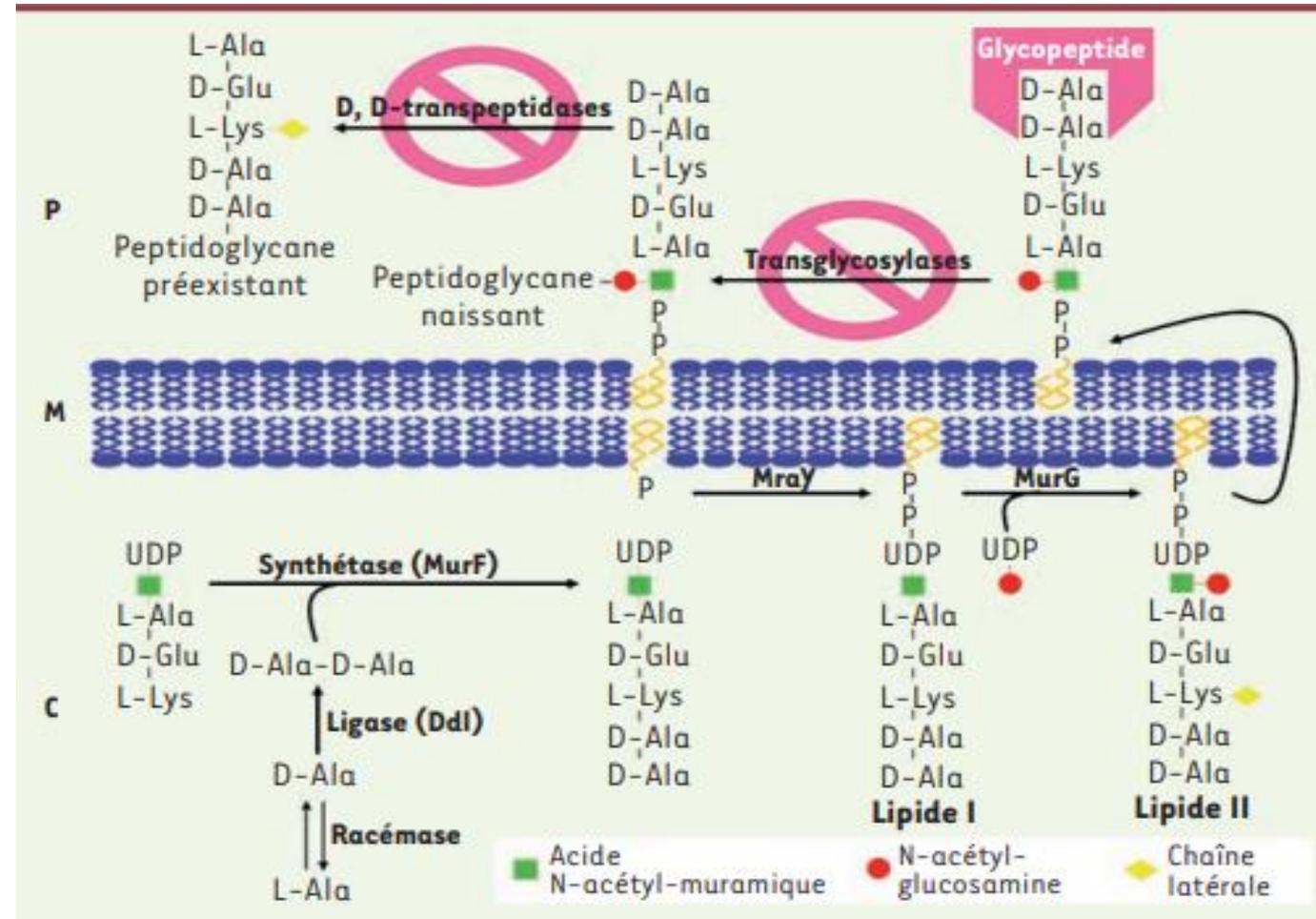
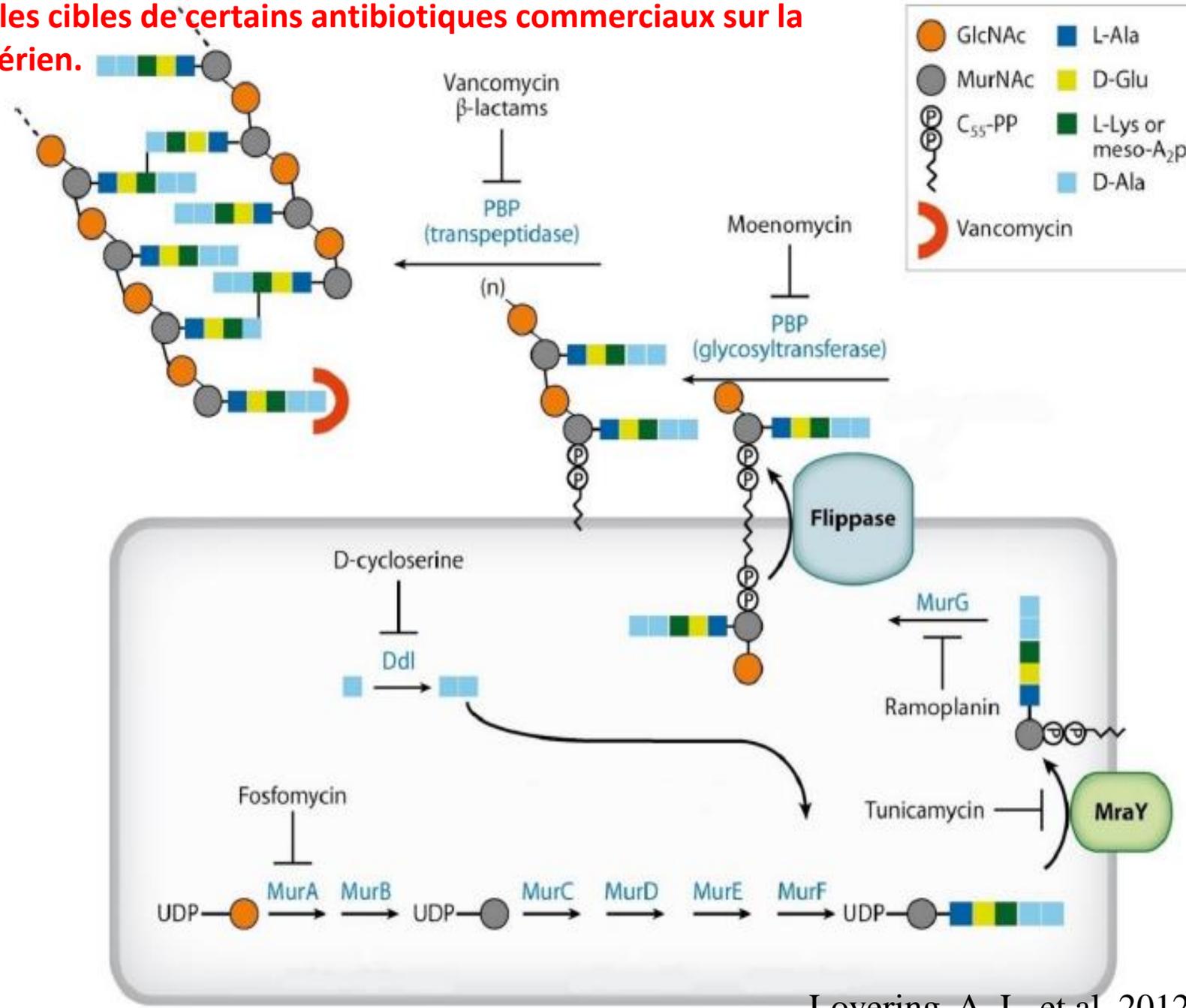
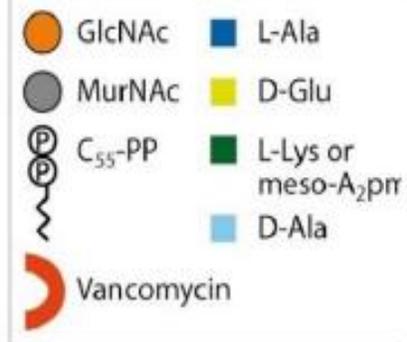


Fig : Représentation schématique montrant les cibles de certains antibiotiques commerciaux sur la voie de biosynthèse du peptidoglycane bactérien.



1. La D-cyclosérine inhibe la Ddl (D-Ala-D-ala ligase) en se liant à son site actif.
2. La tunicamycine inhibe la translocase MraY en se liant à son site actif.
3. La Ramnoplanine inhibe l'activité de MurG en se liant à ses substrats.
4. La moenomycine inhibe l'activité de transglycosylation des PBP
5. les β -lactamines et la vancomycine inhibent l'activité transpeptidation des PBP.

Les enzymes sont représentées en bleu et les antibiotiques qui les inhibent sont représentés en noir.