

Anabolisme des antibiotiques : la pénicilline comme exemple

Un des groupes d'antibiotiques les plus importants, historiquement et médicalement, est le **groupe des antibiotiques à cycle β -lactame** (ou β -lactamines), qui compte les composés médicalement importants que sont les *pénicillines*, les *céphalosporines* et les *céphamycines*. Ces antibiotiques ont en commun d'avoir une structure chimique caractéristique, le cycle β -lactame. Les pénicillines et les céphalosporines représentent, ensemble, plus de la moitié de tous les antibiotiques produits et utilisés dans le monde entier.

Les pénicillines

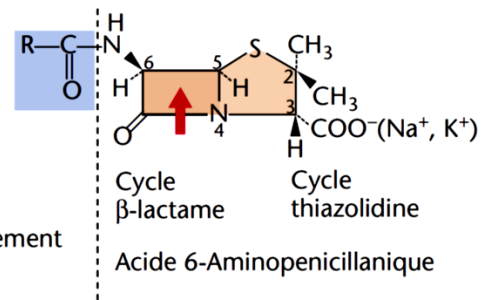
En 1929, le scientifique anglais Alexander Fleming a caractérisé un composé antibactérien produit par la moisissure de *Penicillium chrysogenum* comme un antibiotique à cycle β -lactame, la *pénicilline G*. La pénicilline G a été le premier antibiotique découvert et est devenue le premier antibiotique cliniquement efficace. Même avec l'utilisation des sulfamides, la plupart des maladies infectieuses n'étaient pas guérissables dans les années 1930.

Cependant, en 1939, Howard Florey et ses collègues, incités par le commencement de la Seconde Guerre mondiale, ont développé un procédé pour la production à grande échelle de la **pénicilline**. Le nouvel antibiotique était très efficace pour soigner les infections à staphylocoques et à pneumocoques parmi le personnel militaire et était plus actif que les sulfamides pour traiter les infections à streptocoques. Depuis 1945 et la fin de la deuxième guerre mondiale, la pénicilline est devenue disponible pour une utilisation généralisée, et les compagnies pharmaceutiques ont commencé à rechercher d'autres antibiotiques, menant à la découverte des médicaments qui ont révolutionné le traitement des maladies infectieuses.

La pénicilline G est active principalement contre les *Bacteria* Gram positif, les *Bacteria* Gram négatifs étant imperméables à cet antibiotique. Cependant, beaucoup de **pénicillines semi-synthétiques** sont tout à fait efficaces contre les *Bacteria* Gram négatif.

Les modifications de la structure de la pénicilline G changent de manière significative les propriétés de cet antibiotique. Par exemple, l'ampicilline et la carbénicilline, pénicillines semi-synthétiques, sont efficaces contre quelques *Bacteria* Gram négatif.

Les différences structurales de ces pénicillines semi-synthétiques au niveau des groupements *N*-acyle leur permettent d'être transportées à l'intérieur de la membrane externe des *Bacteria* Gram négatif où elles empêchent la synthèse de la paroi cellulaire. Notez également que la pénicilline G est sensible à la β -lactamase (pénicillinase), une enzyme produite par un certain nombre de bactéries résistantes à la pénicilline. Les pénicillines semi-synthétiques, l'oxacilline et la méthicilline sont sensibles à la β -lactamase.



Appellation	Groupe N-Acyl
Pénicilline naturelle Benzylpénicilline (pénicilline G) Activité contre les bactéries Gram positif, sensible aux β -lactamases	
Pénicillines semi-synthétiques Méthicilline Acide stable, résistant aux β -lactamases Oxacilline Acide stable, résistant aux β -lactamases	
Ampicilline Large spectre d'activité (spécialement contre les bactéries Gram négatif) Acide stable, résistant aux β -lactamases Carbénicilline Large spectre d'activité (spécialement contre <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) Acide stable mais inefficace par voie orale, sensible aux β -lactamases	

FIGURE Les pénicillines. La flèche rouge indique le site d'action de la plupart des β -lactamases.

Les mécanismes d'action

Les antibiotiques à cycle β -lactame (ou β -lactamines) sont des inhibiteurs efficaces de la synthèse de la paroi cellulaire. Un dispositif important de la synthèse de la paroi cellulaire est l'action de la transpeptidase, qui a comme conséquence la formation de la liaison entre deux chaînes de peptidoglycane.

Ces enzymes, transpeptidases, sont capables de se fixer à la pénicilline ou à d'autres antibiotiques à cycle β -lactame. Ainsi, ces transpeptidases sont connues comme *protéines fixant la pénicilline* (PBP ou *penicillin binding proteins*). Quand ces transpeptidases se fixent à la pénicilline, elles perdent leur activité catalytique, mais la paroi cellulaire continue à être formée. Cependant la paroi nouvellement synthétisée n'est plus réticulée et perd ainsi son rôle de structure. En outre, le complexe antibiotique-PBP stimule la production d'autolysines qui digèrent la paroi cellulaire. Le résultat de ces mécanismes est une paroi cellulaire affaiblie et s'autodégradant. Cela amène, dans des conditions normales, à la lyse de la cellule due à la différence de pression osmotique entre l'intérieur et l'extérieur de la bactérie. En revanche, la *vancomycine*, un glycopeptide, ne se lie pas au PBP, mais directement à la partie D-alanyl-D-alanine terminale du peptide précurseur du peptidoglycane, bloquant la réaction de la transpeptidase.

Puisque la paroi cellulaire et ses mécanismes de synthèse sont spécifiques des *Bacteria*, les antibiotiques à cycle β -lactame ont une sélectivité très élevée et ne sont pas toxiques pour les cellules hôtes. Cependant, en raison de la structure complexe de ces antibiotiques, certaines personnes développent des allergies à certains de ces composés au cours de thérapies antibiotiques répétées.

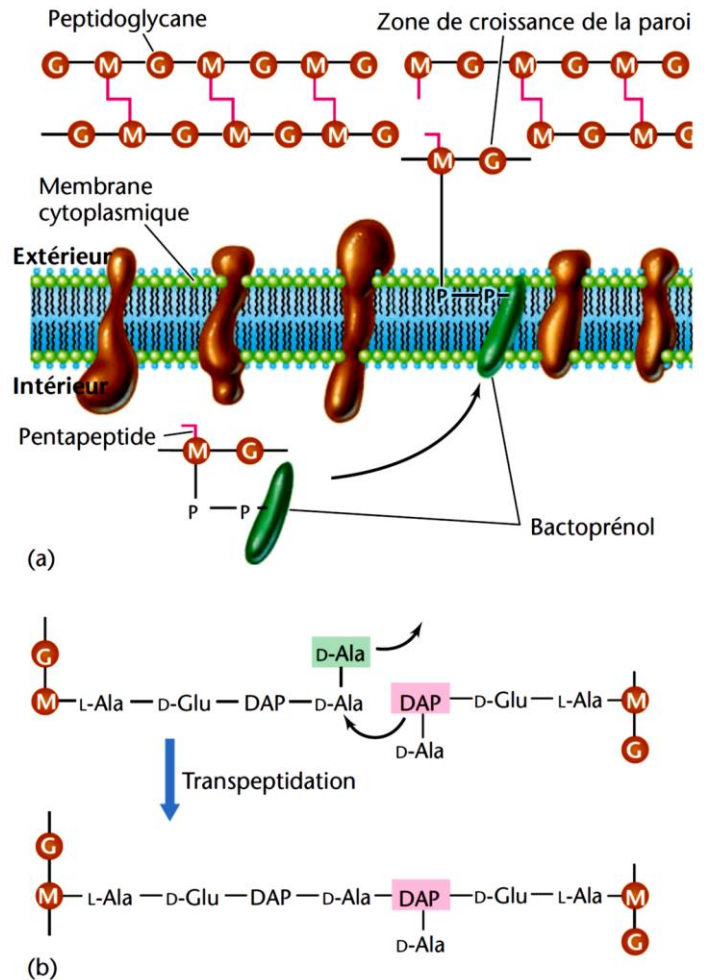


FIGURE Synthèse du peptidoglycane . (a) Transport des précurseurs au travers de la membrane cytoplasmique vers la zone de croissance de la paroi cellulaire. (b) Réaction de transpeptidation aboutissant à la jonction de deux chaînes de peptidoglycane. La pénicilline inhibe cette réaction.

Biosynthèse de la pénicilline

La biosynthèse est un exemple de peptide non ribosomique synthétisé par un complexe multienzymatique. Les pénicillines et céphalosporines sont synthétisées à partir de la même base de trois acides aminés, **acide L-2-aminoadipique, L-cystéine et L-valine**.

Ils sont condensés en le tripeptide d-(L-2-aminoadipyl)-L-cystéinyl-D-valine (ACV). Ces réactions sont catalysées par une seule enzyme d-(L-2-aminoadipyl)-L-cystéinyl-D-valine synthétase. L'isopénicilline bicyclique N (IPN) est ensuite formé à partir du tripeptide linéaire de l'ACV. IPN est le point de ramification de la biosynthèse de la pénicilline et de la céphalosporine.

Dans la biosynthèse de la pénicilline (uniquement chez les champignons), le L-2- hydrophile de la chaîne latérale d'acide aminoadipique de l'isopénicilline N est échangée par un groupe acyle hydrophobe, par exemple, phénoxyacétyle dans la pénicilline V ou phénylacétyle dans la pénicilline G.

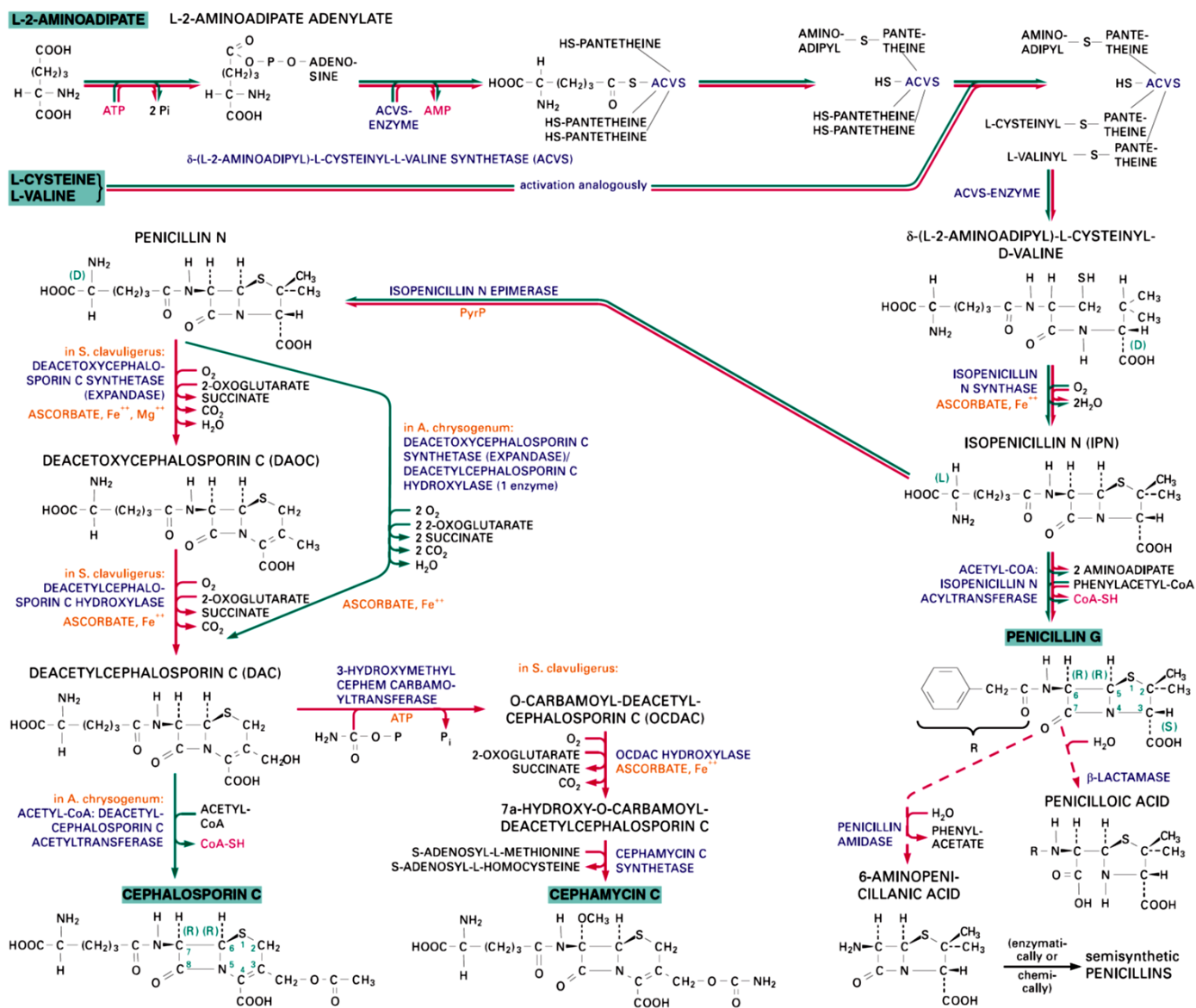


Figure : la biosynthèse de la pénicilline