

Relation activité-structure des agents antibactériens

A. Bryskier

12 rue Haut de la Girouette, 78600 le Mesnil le Roi.
Correspondance : A. BRYSKIER, voir adresse ci-dessus.
e-mail : andre.bryskier@wanadoo.fr

Résumé/Abstract

Relation activité-structure des agents antibactériens

A. Bryskier

L'exploration des relations entre la structure et l'activité des agents antibactériens, est étudiée au moyen de la chimie médicinale et de biologie moléculaire : elle constitue une phase importante du développement d'une molécule. Cette détermination va conditionner son activité antibactérienne, y compris les mécanismes de résistance bactérienne, et elles servent de support à la détermination de la meilleure tolérance potentielle du futur médicament pour les risques connus. Cette phase actuellement intervient pendant la période de pré-optimisation, alors que dans les premiers temps de l'antibiothérapie elle intervenait dans un deuxième temps pour essayer d'accroître l'activité ou les propriétés des molécules d'origine naturelle déjà introduites en pratique clinique. L'objectif de cette revue est de faire connaître à l'aide d'exemples choisis dans trois classes majeures d'agents antibactériens l'approche progressive qui a permis d'optimiser sur tous les plans une famille d'agents antibactériens dans les domaines de l'activité antibactérienne, la pharmacocinétique et la tolérance. La pénicilline et ses dérivés en sont un exemple parfait pour illustrer cette évolution de la classe des β -lactamines. Deux autres familles d'agents antibactériens ont été retenues, les fluoroquinolones et les macrolides ainsi que brièvement, les kétolidés. Ces trois modèles permettent d'illustrer les relations structure-activité pour des molécules dont les cibles moléculaires sont différentes : Protéines-Liant-les Pénicillines (PLP), ADN bactérien et ARN ribosomal.

Mots-clés : agents antibactériens, structure/activité, pré-optimisation, activité antibactérienne, tolérance, β -lactamines, fluoroquinolones, macrolides (et kétolidés).

Structure-Activities Relationship in Antibacterial Agents

A. Bryskier

Research in structure-activities of antibacterial agents is based on medicinal chemistry and molecular biology: it constitutes an extremely important step in the development of a new molecule. This investigation will determine the antibacterial activities of the molecule, including resistance mechanisms, and the best potential tolerance of this future drug compared to known risks in drugs of its class. Nowadays this step is included during pre-optimization phase, whereas in early times of antibiotic therapy, structure-activity relationship was established *a posteriori* in molecules already marketed in medical practice. The objectives of this review include examples taken in three major antibiotic classes of antibacterials in which a progressive optimization has resulted in improvement in antibacterial activities, pharmacokinetics, tolerance in drugs of these classes. The best example is that of penicillin which has evolved with numerous derivatives, progressively improved. Two other antibiotic classes have been also examined in this regard, fluoroquinolones, and macrolides (and briefly, with ketolidés). These 3 models illustrate the importance of structure-relationships in classes with different molecular bacterial targets, i.e. PBPs, bacterial DNA, and ribosomal RNA.

Key words: antibacterial agents, structure/activity, pre-optimization, antibacterial activities, tolerance, β -lactams, fluoroquinolones, macrolides (and ketolidés).

Introduction

L'étude des relations activité-structure constitue une des bases nécessaires pour les travaux d'un certain nombre de chercheurs notamment en chimie médicinale et pour les pharmacologues en charge de présélectionner ou de sélectionner une nouvelle molécule pour en faire un médicament. Ce principe s'applique aux anti-infectieux. L'intérêt de connaître les relations activité-structure est double : optimiser les propriétés d'une molécule de base et apporter une aide à la sélection d'une molécule.

Après criblage biologique (produit de fermentation des micro-organismes ou des molécules d'une librairie chimique), une analyse structurale approfondie va permettre dans un second temps d'optimiser les propriétés des molécules choisies.

La première étape après la détermination de la structure moléculaire pour une nouvelle entité chimique, sera de décomposer la molécule en sous unités afin de déterminer la structure minimale nécessaire à la conservation de l'activité antibactérienne et de déterminer quelles sont les structures que l'on peut modifier par semi-synthèse ou autre (mutagénèse par exemple) [1, 2]. Une fois ces paramètres déterminés, la vraie question est de connaître quelles sont les caractéristiques de la molécule que l'on souhaite optimiser.

La réponse à cette question est complexe, en effet plusieurs paramètres peuvent être optimisés : (1) l'activité antibactérienne, (2) le contournement de la résistance bactérienne pour une famille d'agents antibactériens donnés (3) améliorer les performances pharmacocinétiques, (4) modifier les paramètres physico-chimiques, (5) améliorer la tolérance des molécules.

La connaissance des « qualités relatives » des différentes parties de la structure moléculaire va permettre d'orienter et poursuivre les recherches ainsi que faire l'analyse de l'intérêt potentiel d'une entité chimique pour en faire un médicament, donc un anti-infectieux en l'occurrence. Il faut cependant avoir toujours à l'esprit qu'il s'agit seulement d'une forte probabilité et non d'une certitude absolue. L'objectif de ce travail est d'illustrer cette démarche pour 3 familles d'antibiotiques dont les cibles moléculaires d'action sur la bactérie sont respectivement : les PLP (protéines liant la pénicilline) pour les β -lactamines, l'ARN ribosomal pour les macrolides, l'ADN bactérien pour les fluoroquinolones.

Les différentes études structurales vont permettre de constituer une base d'informations sur les substitutions autorisées et celles que l'on doit optimiser.

Bêta-lactamines

OPTIMISATION DE L'ACTIVITÉ ANTI-BACTÉRIENNE DES β -LACTAMINES

La détermination de la structure minimale permettant l'obtention d'une activité anti-bactérienne est indispensable, de même que la structure non modifiable sous peine d'annuler cette activité. Une fois celle-ci déterminée, commencera le travail d'optimisation moléculaire.

Structure minimale

Au sein de la famille des β -lactamines, il a été mis en évidence le fait que le noyau central avec sa liaison carbonyle lactame

n'est pas modifiable, bien qu'elle soit dépourvue par elle-même d'activité anti-bactérienne, sauf pour les carbapénèmes où le *core central* possède une activité voisine de celle de l'ampicilline. Si l'on souhaite conserver une structure minimale déjà optimale, la chaîne latérale en position 6 des carbapénèmes ou des pénèmes doit conserver une structure identique quelles que soient les molécules (figure 1).

Pour un certain nombre de structures moléculaires les substituants ne peuvent pas être enlevés ou modifiés sous peine de perdre complètement l'activité anti-bactérienne, car leur absence peut modifier l'équilibre des liaisons hydrogènes avec les points de contact au sein du site actif.

Optimiser la structure moléculaire

Le but que l'on recherche peut être variable selon le stade de l'étude.

Pénétration intra-bactérienne

Lors des études chimiques entreprises avec une nouvelle entité chimique, le premier stade, le plus souvent, est d'augmenter l'affinité des molécules pour la cible bactérienne choisie, sans toute fois tenir compte de l'activité globale sur les bactéries « entières ». Il faudra donc dans un second temps, suffisamment modifier les structures afin de permettre une activité sur les bactéries et pas seulement sur la cible bactérienne. L'absence d'activité est souvent liée à la non-pénétration dans la bactérie, par imperméabilité pariétale.

Augmentation de l'activité anti-bactérienne

Les groupements permettant d'augmenter l'activité anti-bactérienne d'une molécule

parente sont variables d'une famille chimique à l'autre. Prenons quelques exemples parmi les céphèmes. Pour ces agents anti-bactériens, au minimum trois paramètres sont à prendre en compte : la pénétration de la paroi bactérienne, pour les céphèmes la non destruction par les enzymes situés dans l'espace périplasmique (β -lactamases), et l'affinité pour les cibles bactériennes (PLP).

LES CÉPHÈMES

Les céphèmes pénètrent parfois difficilement au travers de la paroi bactérienne des bacilles à Gram négatif non fermentaire notamment de *Pseudomonas aeruginosa*. L'activité anti-bactérienne de ce groupe d'antibiotiques est le résultat d'un phénomène complexe qui allie la possibilité de pénétration de la paroi bactérienne et le pouvoir d'atteindre leurs cibles (Protéines liant la Pénicilline ou PLP) en évitant les « pièges » sur son chemin tels que les β -lactamases situées dans l'espace périplasmique.

La pénétration

La pénétration au travers de la paroi des bacilles à Gram négatif est en rapport avec la présence de porines et la taille des molécules, pour les entérobactéries notamment, mais également de la charge moléculaire pour des espèces comme *P. aeruginosa*.

La modification des charges des céphèmes comme celles obtenues avec la cefsulodine (substitution du carbone en position α de la chaîne latérale en position 6 par un groupement sulfo — HSO_3^-) ou la ceftazidime par un groupement acide isobutyrique sur l'oxime, donnant des molécules de type dianionique a permis d'obtenir des composés possédant une bonne activité sur *P. aeruginosa*.

La « révolution au sein des céphèmes »

La « révolution au sein des céphèmes » fut la découverte de la puissante affinité des céphèmes par l'intermédiaire du cycle 2-amino-5-thiazolyle situé sur la chaîne latérale en position 7 du noyau céphème. Ce cycle, avec une variante, le cycle 5-amino-dithiazole qui permet d'augmenter l'activité anti-*P. aeruginosa*, remplace désormais les autres cycles précédemment utilisés comme thiényl, furyl. Il permet d'augmenter

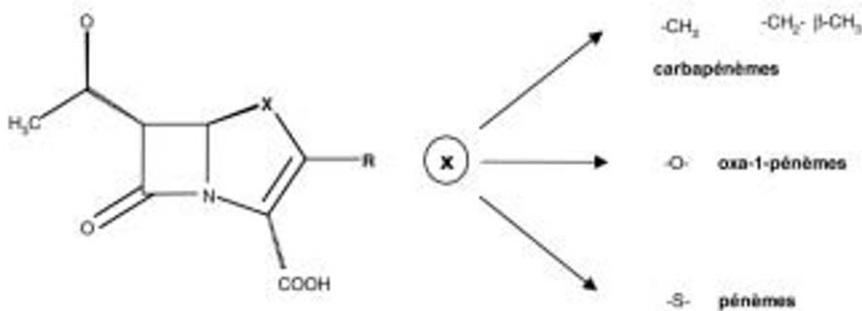


FIG. 1. — Structure minimale des pénèmes/carbapénèmes.

FIG. 1. — Minimal structure of penems and carbapenems.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3396194>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3396194>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)