

LES

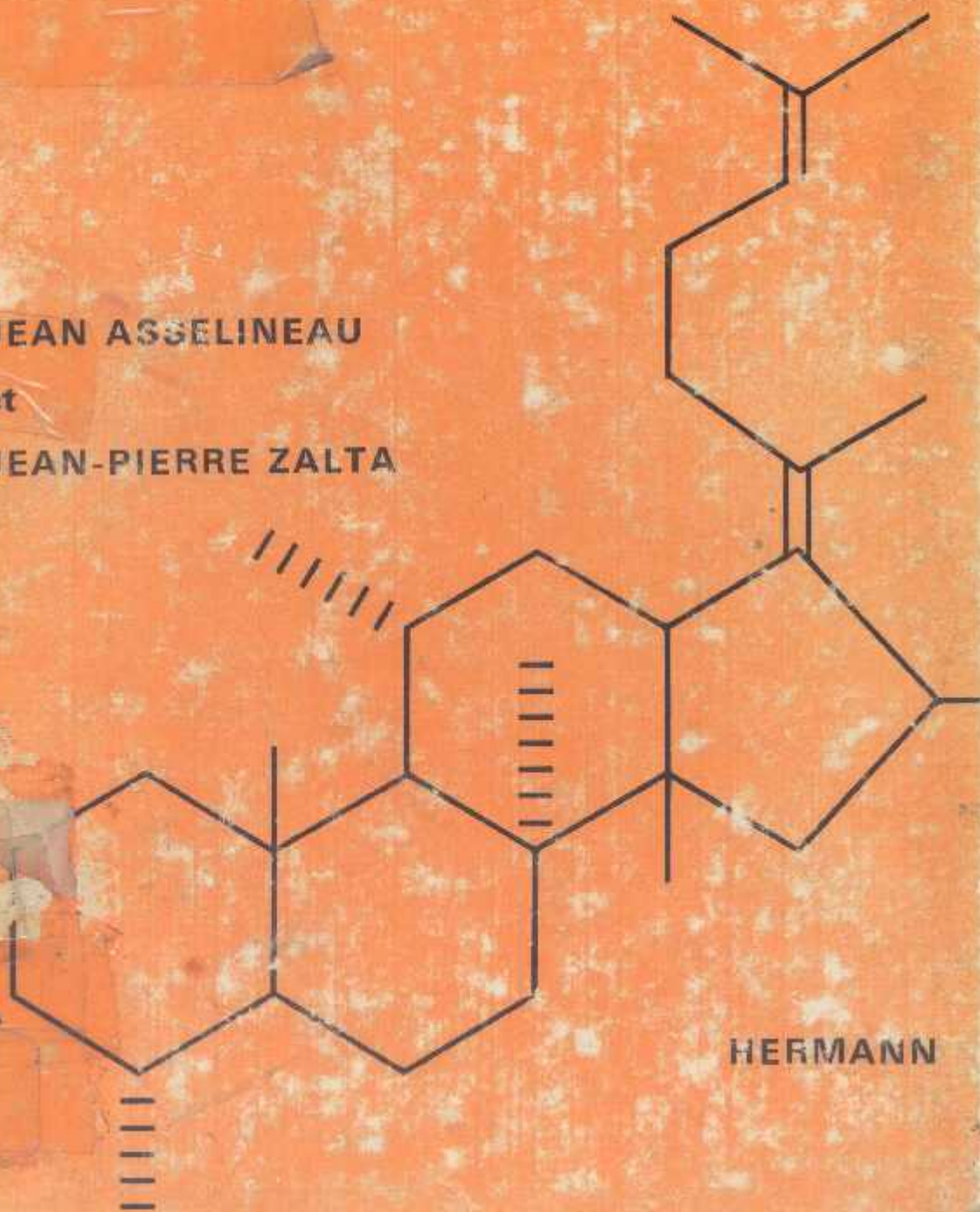
antibiotiques

STRUCTURE ET EXEMPLES DE MODE D'ACTION

JEAN ASSELINEAU

et

JEAN-PIERRE ZALTA



HERMANN

MD 360

Jean Asselineau
Jean-Pierre Zalta

LES
antibiotiques

STRUCTURE ET
EXEMPLES DE MODE D'ACTION



Avec des notes pharmacologiques de
J. R. Boissier

~~HERMANN~~
~~HERMANN~~

IDE 1620 $\frac{1}{1}$



HERMANN

Table

<i>Avant-propos</i>	XIII
<i>Introduction</i>	XV
NOMENCLATURE	XVI

Première partie

I. PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES DES ANTIBIOTIQUES	3
1. Structure chimique	3
2. Activité antibiotique	4
2.1. MÉTHODES DE DÉTERMINATION DE LA SENSIBILITÉ D'UNE SOUCHE BACTÉRIENNE AUX ANTIBIOTIQUES	5
2.1.1. <i>Milieu de culture liquide</i>	5
2.1.2. <i>Milieu de culture solide</i>	6
2.2. SPECTRE ANTIBIOTIQUE	6
3. Résistance aux antibiotiques	7
3.1. MÉCANISMES DE TRANSFORMATION D'UNE BACTÉRIE « SENSIBLE » EN BACTÉRIE « RÉSISTANTE »	8
3.1.1. <i>Diminution de la perméabilité cellulaire à l'antibiotique</i>	8
3.1.2. <i>Inactivation de l'antibiotique par modification chimique</i>	9
3.1.3. <i>Modification d'une voie métabolique</i>	10
3.2. APPARITION DE SOUCHES RÉSISTANTES	10
3.2.1. <i>Induction enzymatique</i>	10
3.2.2. <i>Modifications génétiques</i>	11
3.3. FACTEURS LIMITANT L'UTILISATION THÉRAPEUTIQUE D'UN ANTIBIOTIQUE	13
3.3.1. <i>Toxicité pour l'animal</i>	13
3.3.2. <i>Inactivation dans l'organisme</i>	14
II. STRUCTURE DE LA PAROI CELLULAIRE DES BACTÉRIES	15
1. Réaction de Gram	15
1.1. MÉCANISMES BASÉS SUR LA PRÉSENCE D'UN CONSTITUANT CHIMIQUE RESPONSABLE DE LA COLORATION	15
1.1.1. <i>Ribonucléate de magnésium</i>	16
1.1.2. <i>Polylécrophosphates</i>	16

TABLE

1.2. MÉCANISMES BASÉS SUR LES DIFFÉRENCES DE PERMÉABILITÉ DES COUCHES SUPERFICIELLES DES BACTÉRIES	16
2. Structure des parois bactériennes	16
2.1. ISOLEMENT DES PAROIS	18
2.1.1. <i>Méthode d'autolyse</i>	19
2.1.2. <i>Méthode basée sur l'éclatement par osmose</i>	19
2.1.3. <i>Méthode basée sur l'éclatement par la chaleur</i>	19
2.1.4. <i>Méthode de dérintégration mécanique</i>	19
2.2. COMPOSITION CHIMIQUE DES PAROIS	20
2.2.1. <i>Parois de bactéries à gram positif</i>	20
2.2.2. <i>Parois de bactéries à gram négatif</i>	24
2.2.3. <i>Parois des mycobactéries</i>	24
III. PRÉPARATION DES ANTIBIOTIQUES	27
1. Problèmes microbiologiques	27
2. Problèmes chimiques	28
2.1. PROCÉDÉS BASÉS SUR LES DIFFÉRENCES DE SOLUBILITÉ DANS DES SOLVANTS	28
2.2. DISTRIBUTION A CONTRE-COURANT	28
2.3. MÉTHODES CHROMATOGRAPHIQUES	29
2.3.1. <i>Chromatographie sur papier</i>	29
2.3.2. <i>Chromatographie en couche mince</i>	30
2.3.3. <i>Chromatographie sur Sephadex</i>	30
2.3.4. <i>Chromatographie en phase gazeuse</i>	30
3. Micro-organismes producteurs d'antibiotiques	31
4. Principaux groupes d'antibiotiques	32
IV. ANTIBIOTIQUES DE NATURE LIPIDIQUE	35
1. Antibiotiques assimilables à des acides gras	35
2. Antibiotiques de nature glycolipidique	36
3. Antibiotiques de nature terpénique	36
3.1. MOENOCINOL	36
3.2. FUMAGILLINE	36
3.3. TRICHODERMINE	37
3.4. ANTIBIOTIQUES TRITERPÉNIQUES TÉTRACYCLIQUES	37
3.5. VIRIDINE	39
V. ANTIBIOTIQUES DE NATURE OSIDIQUE	41
1. Antibiotiques de nature holoosidique	41
1.1. STREPTOMYCINE	41
1.1.1. <i>Production</i>	41
1.1.2. <i>Propriétés antibiotiques</i>	42
1.1.3. <i>Propriétés chimiques</i>	43
1.1.4. <i>Structure</i>	43
1.1.5. <i>Substances apparentées à la streptomycine</i>	46
1.1.6. <i>Biosynthèse de la streptomycine</i>	47

1.2. BLUENSOMYCINE	49
1.3. KASUGAMYCINE	49
1.4. KANAMYCINE	50
1.5. BUTIROSINES A ET B	51
1.6. HYGROMYCINE	52
1.7. PAROMOMYCINES	52
1.8. NÉOMYCINES	54
1.8.1. Néomycine A (ou néamine)	54
1.8.2. Néomycines B et C	54
1.9. FRAMYCÉTINE	56
1.10. GENTAMYCINE	56
1.11. SISOMICINE	57
1.12. SPECTINOMYCINE (ACTINOSPECTACINE)	57
1.13. VALIDAMYCINE	58
2. Antibiotiques de nature hétérosidique	58
2.1. SUCRES SIMPLES	59
2.1.1. <i>Mono-désoxy-sucres</i>	59
2.1.2. <i>Bis-désoxy-sucres</i>	59
2.1.3. <i>Tri-désoxy-2, 3, 6, hexoses</i>	61
2.2. SUCRES AMINÉS	61
2.2.1. <i>A fonction amine primaire</i>	61
2.2.2. <i>A fonction amine secondaire</i>	63
2.2.3. <i>A groupe diméthyl-amino</i>	63
2.3. SUCRE A FONCTION NITRO	63
2.4. POLYOLS AMINÉS CYCLIQUES	64
VI. MACROLIDES	65
1. Macrolides proprement dits	65
1.1. PRINCIPAUX REPRÉSENTANTS	65
1.2. STÉRÉOCHIMIE DES MACROLIDES	77
1.3. BIOSYNTHÈSE DES MACROLIDES	79
2. Substances apparentées aux macrolides	81
2.1. MACROTÉTROLIDES	81
2.2. ANTIBIOTIQUES A CHAÎNE D'HÉTÉROCYCLES OXYGÉNÉS	82
3. Macrolides polyènes	84
4. Macrolides apparentés	88
VII. HÉTÉROSIDES DIVERS	95
1. Principaux représentants	95
2. Phénomènes de résistance croisée envers certains antibiotiques de nature hétérosidique	101
VIII. ANTIBIOTIQUES DE NATURE PROTIDIQUE	103
1. Antibiotiques assimilables aux acides aminés	103
2. Antibiotiques résultant de la condensation de deux acides aminés	110

TABLE

3. Antibiotiques polypeptidiques	132
3.1. ANTIBIOTIQUES POLYPEPTIDIQUES NE CONTENANT QUE DES LIAISONS AMIDES	133
3.2. PEPTOLIDES OU ANTIBIOTIQUES POLYPEPTIDIQUES A CYCLE LACTONIQUE	151
3.3. DESEPTIDES	158
4. Antibiotiques de nature hétéroprotéique	162
5. Antibiotiques à haut poids moléculaire, assimilables à des protéines	166
IX. ANTIBIOTIQUES DE NATURE NUCLÉOSIDIQUE	167
1. Bases puriques	167
2. Nucléosides puriques	168
3. Dérivés de bases pyrimidiques	170
X. ANTIBIOTIQUES A CYCLES CONDENSÉS	175
1. Tétracyclines	175
2. Anthracyclines	182
XI. ANTIBIOTIQUES DIVERS A HÉTÉROCYCLE AZOTÉ	189
XII. ANTIBIOTIQUES CONTENANT DES DÉRIVÉS OXYGÉNÉS DE L'AZOTE	193
XIII. ANTIBIOTIQUES DÉRIVÉS DU GLUTARIMIDE	197
XIV. ANTIBIOTIQUES A HÉTÉROCYCLE OXYGÈNE	199
XV. ANTIBIOTIQUES DE FAIBLE POIDS MOLÉCULAIRE DÉRIVANT DU CYCLOPENTANE OU DU CYCLOHEXANE	203
XVI. ANTIBIOTIQUES CONTENANT DU CHLORE	205
XVII. ANTIBIOTIQUES CONTENANT DU SOUFRE	209
XVIII. ANTIBIOTIQUES CONTENANT DU BORE OU DU PHOSPHORE	213
XIX. ANTIBIOTIQUES CONTENANT UN MÉTAL	217
1. Antibiotiques contenant du fer	217
2. Antibiotiques contenant du cuivre	220
<i>Addendum</i>	222
<i>Bibliographie</i>	223

Deuxième partie

EXEMPLES DE MODE D'ACTION DE QUELQUES ANTIBIOTIQUES

Introduction	247
I. ANTIBIOTIQUES AGISSANT SUR LA FORMATION DE LA PAROI CELLULAIRE ET SUR LA PERMÉABILITÉ DE LA MEMBRANE CELLULAIRE BACTÉRIENNE	249
Rappel de quelques données concernant la paroi de <i>S. aureus</i> et <i>E. coli</i>	249
1. Structure et biosynthèse du peptidoglycane de la paroi de <i>S. aureus</i>	250
1.1. STRUCTURE	250
1.2. SYNTHÈSE	251
2. Quelques données concernant la paroi de <i>E. coli</i>	254
2.1. STRUCTURE	254
2.2. PONTAGE	254
2.3. SYNTHÈSE DU LIPOPOLYSACCHARIDE	255
3. Définitions	255
Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne	256
1. Inhibition de la synthèse de l'acide muramique	256
<i>Phosphomycine</i>	256
2. Inhibition de la synthèse du dipeptide <i>D</i> -ala- <i>D</i> -ala	256
<i>Cyclosérine</i>	256
3. Inhibition du fonctionnement du cycle de la synthèse de l'unité d'élongation (monomère)	258
<i>Bacitracines</i>	258
<i>Vancomycine, Ristocétines</i>	259
4. Inhibition de la synthèse du polymère	260
<i>Pénicillines</i>	260
5. Antibiotiques agissant sur la perméabilité de la membrane cellulaire bactérienne	264
5.1. ANTIBIOTIQUES POLYPEPTIDIQUES BASIQUES	265
5.2. GRAMICIDINE	265
5.3. MACROLIDES POLYÈNES	266
II. ANTIBIOTIQUES AGISSANT SUR LES PROCESSUS DE RÉPLICATION-TRANSCRIPTION-TRADUCTION	267
Rappel de quelques notions concernant les processus de réplication de transcription et de traduction	267
1. Réplication-transcription : ADN polymérase, ARN polymérase	267
1.1. DÉFINITION ET REPRÉSENTATIONS SYMBOLIQUES	268
1.2. MÉCANISME D'ALLONGEMENT D'UNE CHAÎNE POLYNUCLÉOTIDIQUE : RÉPLICATION-TRANSCRIPTION	268
1.3. ADN POLYMÉRASES	269

TABLE

1.4. ARN POLYMÉRASES	271
1.5. ARN RÉPLICASES	274
2. Traduction	274
2.1. SYSTÈME DE CODAGE	274
2.2. RIBOSOMES	275
2.3. ACTIVATION DE L'ACIDE AMINÉ ET CHARGE DU t.ARN	276
2.4. INITIATION, ÉTABLISSEMENT DE LA PREMIÈRE LIAISON PEPTIDIQUE	276
2.5. ÉTABLISSEMENT DES LIAISONS PEPTIDIQUES SUIVANTES	278
2.6. TERMINAISON	278
2.7. MÉCANISME DE LA BIOSYNTÈSE DES PROTÉINES CHEZ LES EUCARYOTES	279
2.8. REMARQUES SUR LES APPROCHES EXPÉRIMENTALES	279
Antibiotiques agissant sur le processus de réplication ou de transcription	283
1. Antibiotiques agissant au niveau de l'ADN	283
1.1. ANTIMOTIQUES SE LIANT PAR COVALENCÉ A L'ACIDE NUCLÉIQUE	283
<i>Mitomycines</i>	285
1.2. GROUPE DES ANTIMOTIQUES INHIBANT LA SYNTHÈSE DE L'ARN DÉPENDANTE DE L'ADN PAR FORMATION DES COMPLEXES AVEC L'ADN	288
<i>Actinomycines</i>	288
<i>Daunomycine</i>	295
<i>Chromomycine A₃, Olivomycine, Mithramycine</i>	296
2. Antibiotiques agissant sur une polymérase	297
<i>Rifamycines et dérivés</i>	297
1 / Rifampicine	297
1.1. ACTION SUR L'ARN POLYMÉRASE-ADN DÉPENDANTE BACTÉRIENNE	297
1.2. INHIBITION DE L'INITIATION DE LA RÉPLICATION	298
1.3. EFFET NON SPÉCIFIQUE SUR LE DÉVELOPPEMENT DES PHAGES	299
1.4. ACTION CHEZ LES EUCARYOTES	299
1.5. INHIBITION DE LA MATURATION DU VIRUS DE LA VACCINE	299
2 / Dérivés de la rifamycine S.V. et ARN polymérases-ADN dépendantes animales	299
3 / Dérivés de rifamycines et ADN polymérases-ARN dépendantes (transcriptases reverses)	301
<i>Streptolydigin</i>	302
<i>Sarcomycine</i>	302
3. Antibiotiques agissant sur la biosynthèse des précurseurs des acides nucléiques	302
<i>Azasérine et D.O.N.</i>	303
<i>Hadaacidine</i>	304
<i>Psicofuranne</i>	305
4. Antibiotiques analogues s'incorporant dans l'acide ribonucléique	306
<i>Cordycepine</i>	306
<i>Toxocamycine</i>	307

Antibiotiques agissant sur le processus de traduction	308
1. Antibiotiques modifiant directement l'accessibilité du site aminoacyl	309
<i>Tétracyclines</i>	309
2. Antibiotiques provoquant des erreurs d'appariement codon-anticodon	312
<i>Streptomycine</i>	312
3. Antibiotiques agissant sur l'activité de la peptidyltransférase	317
<i>Chloramphénicol</i>	317
<i>Lincomycine</i>	322
<i>Spectomycine</i>	323
4. Substitutif de l' aminoacyl-t.ARN	323
<i>Puromycine</i>	323
5. Antibiotiques agissant sur le processus de translocation	327
<i>Erythromycine</i>	327
<i>Cycloheximide (actidione, naramycine A)</i>	328
<i>Acide fusidique</i>	330
<i>Sinomycine</i>	331
<i>Thiostrepton</i>	331
III. INDICATIONS SCHÉMATIQUES SUR QUELQUES ANTIBIOTIQUES AGISSANT SUR LE PROCESSUS DE PHOSPHORYLATION OXYDATIVE MITOCHONDRIALE	333
<i>Bibliographie</i>	341
<i>Index</i>	359

La *structure* de beaucoup d'antibiotiques est solidement établie, y compris leur stéréochimie. Si les données présentes sur leur conformation peuvent faire l'objet d'améliorations futures, les connaissances de base sur leur structure restent acquises, dont ce livre fait le bilan.

La situation est différente quant au *mode d'action*. Les antibiotiques agissent en effet en interférant avec les processus biochimiques vitaux d'une cellule sensible, et les connaissances sur le mécanisme de cette interférence sont dépendantes de celles du processus biochimique vital considéré qui évoluent d'une manière très rapide. Le point est fait ici à un moment donné d'une situation.

Ce livre présente la somme des résultats obtenus avec les antibiotiques en associant les données structurales et des informations détaillées sur les modes d'action.

Des notes pharmacologiques précisent le spectre d'activité et le degré de toxicité de chaque antibiotique décrit. Mille cinq cents références, dont une bibliographie de quelque cinq cents titres, complètent ce document indispensable à ceux dont le métier côtoie de près ou de loin la recherche, la fabrication et la prescription des médicaments.

Collection *Actualités scientifiques et industrielles*

La marque des meilleurs livres scientifiques



Hermann, éditeurs des sciences et des arts, 293, rue Lecourbe, 75015 F.