15.04.2021 – 08:00 Uhr

Nouvel antibiotique: un leurre en miniature

Berne (ots) -

Les antibiotiques déploient normalement leurs effets en pénétrant dans les bactéries. La darobactine récemment découverte est nettement trop grosse pour cela - mais elle tue malgré tout de nombreuses bactéries antibiorésistantes. Pour ce faire, elle exploite un minuscule point faible. Des scientifiques bâlois ont maintenant révélé l'étonnant mécanisme en jeu et ont ainsi ouvert la porte au développement de médicaments totalement nouveaux.

De plus en plus de bactéries pathogènes sont résistantes aux antibiotiques. Les germes les plus dangereux ont un point commun: une double membrane difficilement pénétrable. Et même lorsque des antibiotiques parviennent à briser cette enveloppe, ils sont le plus souvent immédiatement éjectés. La darobactine récemment découverte, cependant, parvient à contourner ces défenses et à tuer presque tous les germes problématiques. Son mécanisme d'action vient d'être élucidé par des chercheurs dans le cadre d'un projet financé par le Fonds national suisse (FNS) au sein du Programme de recherche national "Résistance aux antimicrobiens" (PNR 72).

Une clé brisée

Dans une étude publiée aujourd'hui dans la revue Nature, ils décrivent comment un leurre permet à la darobactine d'agir: elle imite par sa forme une structure tridimensionnelle particulière, identique à celle des protéines que produisent les bactéries pour former leur membrane externe. La structure en question est la clé permettant aux protéines de traverser à des endroits précis depuis l'intérieur pour constituer l'enveloppe externe. La darobactine est une copie de cette clé. Mais elle ne l'utilise pas pour pénétrer dans les bactéries: elle se contente de bloquer le trou de la serrure depuis l'extérieur. Comme si on fermait une porte à clé et qu'on cassait ensuite la clé dans la serrure. Conséquence: les bactéries meurent car la voie leur permettant de faire passer les composants de leur membrane est bloquée.

Cible indétectable par les méthodes habituelles

Des mécanismes similaires sont déjà connus en microbiologie, et utilisés par d'autres médicaments. Les structures d'ancrage visées dans ces cas-là, autrement dit les "trous de serrure", sont en général très grandes, du moins sur le plan microbiologique. Au contraire, la cible visée par la darobactine est très petite, et non identifiable par les méthodes habituelles. Et ce malgré le fait que la darobactine est plus grande que la majorité des substances actives, et n'arriverait jamais à passer par les portes d'entrée des bactéries.

"Cela nous a intrigués dès le départ", confient Sebastian Hiller et Timm Maier du Biozentrum de l'Université de Bâle, les deux auteurs principaux de l'étude présentée aujourd'hui. Avec leur équipe, ils avaient certes compris d'emblée que la darobactine n'agissait pas à l'intérieur de la bactérie pathogène mais à sa surface. C'est là qu'elle perturbe la fonction de la protéine BamA, qui joue un rôle essentiel dans la construction de la double membrane de protection. "Mais le mode exact d'interaction entre la darobactine et BamA restait totalement mystérieux", explique Hiller. Ce n'est qu'en combinant plusieurs méthodes que les chercheurs ont finalement réussi à identifier le processus.

Découverte du point faible idéal

Ils ont ainsi constaté que la darobactine exploite un véritable talon d'Achille de la bactérie pathogène en se liant directement aux atomes les plus importants de BamA, son "squelette". Comme ces atomes assurent la cohésion de la protéine et lui donnent sa forme, les bactéries ne peuvent pas vraiment les modifier - alors que ce serait justement le moyen le plus simple qu'elles pourraient opposer assez rapidement contre la darobactine également. En fait, la darobactine a conservé son efficacité contre tous les agents pathogènes pour lesquels Hiller et son équipe ont effectué des tests de laboratoire qui simulent la résistance. Pour reprendre la métaphore de la clé: la bactérie pathogène n'a pas réussi à changer la serrure défectueuse.

Développement ciblé de médicaments

Ces découvertes marquent un pas décisif vers une possible application en médecine, selon Dirk Bumann, chercheur en biologie infectieuse au Biozentrum de Bâle. En tant que co-directeur du Pôle de recherche national AntiResist, financé comme le PNR 72 par le FNS, il suit avec attention les derniers développements de la recherche sur les antibiotiques. "Le décryptage du mécanisme d'action de la darobactine est un grand progrès, dit-il, car cela permettra de continuer à améliorer de manière ciblée la darobactine et de développer un médicament efficace". Cela donne un coup de fouet à l'espoir de longue date d'une nouvelle génération d'antibiotiques pouvant être utilisés contre de nombreux germes problématiques actuels.

(*) H. Kaur et al.: The antibiotic darobactin mimics a ß-strand to inhibit outer membrane insertase. Nature (2021). Doi 10.1038/s41586-021-03455-w: https://dx.doi.org/10.1038/s41586-021-03455-w

---

Le Programme national de recherche "Résistance aux antimicrobiens" (PNR 72)

Dans le monde entier, un nombre croissant d'agents pathogènes deviennent résistants aux antibiotiques. Les médicaments perdent en efficacité et des infections que l'on pouvait facilement traiter jusqu'à présent se transforment en maladies mortelles. Le Programme national de recherche "Résistance aux antimicrobiens" (PNR 72) cherche des solutions pour contrer cette évolution.

Comme les bactéries résistantes aux antibiotiques circulent entre les êtres humains, les animaux et l'environnement, le PNR privilégie une stratégie One-Health, basée sur une approche globale et interdisciplinaire.

Le PNR 72 poursuit trois objectifs principaux:

- acquérir de nouvelles connaissances sur le développement et la transmission des gènes de résistance afin d'en briser les mécanismes.
- développer des techniques de diagnostic plus rapide et découvrir de nouvelles molécules antimicrobiennes pour améliorer le traitement des êtres humains et des animaux.
- établir des mesures pour que les médecins, vétérinaires et éleveurs utilisent les antibiotiques de manière plus mesurée.

Le PNR dispose d'une enveloppe financière de 20 millions de francs. La recherche s'étend sur cinq ans.

Le texte de ce communiqué de presse, une image à télécharger et de plus amples informations sont disponibles sur le site Internet du Fonds national suisse.

Contact:

Sebastian Hiller
Biozentrum Université de Bâle
Klingelbergstrasse 70
4056 Bâle
Tél.: +41 61 267 21 01
E-mail: sebastian.hiller@unibas.ch

Diese Meldung kann unter https://www.presseportal.ch/fr/pm/100002863/100868849 abgerufen werden.