

Agents antimicrobiens innovants de type foldamère pour le contrôle de l'infection par des pathogènes du risque biologique: application à bacillus anthracis.



Stéphanie ANTUNES

IECB/CBMN, Equipe G. Guichard, Pessac, FRANCE

Face à l'émergence de pathogènes multi-résistants aux antibiotiques classiques, et au développement des armes biologiques, la découverte de nouveaux agents antimicrobiens reste un enjeu majeur de santé public. Dans ce contexte, la conception d'oligomères peptidomimétiques, capables de mimer le caractère amphiphile et la structure en hélice des peptides antimicrobiens naturels, effecteurs clés de l'immunité innée, offre d'intéressantes perspectives. Il a été établi que des foldamères à base d'urées amphipathiques, structurés en hélice-2,5, possédaient une forte activité bactéricide contre *Bacillus anthracis*, bactérie considérée comme une arme biologique potentielle. En vue d'optimiser l'activité anthracidale et la sélectivité *in vitro* de la première génération de composés, une étude relation structure-activité a été initiée en réalisant une série de modifications (*i.e.* séquence primaire, longueur et squelette de l'oligourée). Des oligomères originaux possédant des motifs isostères de type thiourée et guanidine ont ainsi été préparés en solution puis sur support solide. Des études conformationnelles approfondies soulignèrent que seule l'insertion de lien thiourée à proximité du dipôle négatif était bien tolérée par l'hélice-2,5. Parallèlement, les études *in vivo* ont montré une forte stabilité des oligourées avec une accumulation sélective dans le rein ainsi qu'une protection partielle des souris contre l'infection systémique par *Bacillus anthracis*. Enfin l'étude de l'interaction de ces oligourées avec des membranes lipidiques modèles a confirmé leur capacité à perturber les membranes et a mis en avant des mécanismes d'action différents selon le type de lipides utilisés.

Mots clés : Agents antimicrobiens ; Oligourées hélicoïdales amphipathiques ; Foldamères ; *Bacillus anthracis*.