

Dynamique et ouverture du canal de DltB : une approche in silico de la résistance aux antibiotiques

Ghadi Côme^{1*}, Kieffer Charline¹, Giovannini Johanna¹, Verneuil Aurelie², Verneuil Nicolas², Sopkova-de Oliveira Santos Jana¹

*email: come.ghadi@unicaen.fr

¹CERMN (UR 4258), Université de Caen Normandie, UNICAEN, F-14032 Caen, France

²CBSA (UR 4312), Université de Caen Normandie, UNICAEN, 14032 CAEN Cedex 5, France

La résistance aux antibiotiques constitue un défi majeur de santé publique à l'échelle mondiale, entraînant une augmentation significative de la mortalité liée aux infections ainsi qu'un lourd fardeau socio-économique. Afin de faire face à cette menace croissante, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a publié en 2017 une liste de douze familles prioritaires de pathogènes multirésistants¹. Parmi celles-ci, les cocci à Gram positif tels que *Staphylococcus aureus* et *Enterococcus faecium* ont été identifiés comme particulièrement critiques. Bien que certains antibiotiques restent efficaces contre ces bactéries, les options thérapeutiques deviennent de plus en plus limitées.

Des études récentes suggèrent que l'inhibition de la D-alanylation des acides téichoïques (AT) pourrait restaurer la sensibilité bactérienne aux antibiotiques². Les acides téichoïques sont des composants essentiels de la paroi des bactéries à Gram positif, contribuant à leur intégrité structurale en ancrant le peptidoglycane à la membrane plasmique. Leurs groupements phosphate confèrent une charge nette négative, partiellement neutralisée par l'incorporation de résidus de D-alanine. Cette modification génère une barrière électrochimique capable de repousser les molécules chargées positivement, y compris certains antibiotiques³.

La D-alanylation des acides téichoïques est assurée par les protéines codées par l'opéron *dlt* (D-alanyl-lipoteichoic acid operon), comprenant DltA, DltB, DltC, DltD et DltX. Dans cette étude, nous nous concentrons sur DltB, un transporteur transmembranaire possédant un résidu histidine catalytique. En interaction avec les autres protéines du système, DltB est responsable de la translocation de la D-alanine du côté cytoplasmique vers le milieu extracellulaire.^{4,5}

À ce jour, les mécanismes d'ouverture de DltB, ainsi que les processus régissant le passage du substrat à travers cette protéine transmembranaire, restent encore mal compris. Bien que des données structurales aient apporté des premiers éléments de compréhension, la dynamique conformationnelle sous-jacente à sa fonction demeure insuffisamment caractérisée.

Dans ce contexte, notre objectif est d'approfondir la compréhension de ces mécanismes en étudiant les transitions structurales et les interactions moléculaires associées à l'aide d'approches in silico, incluant la modélisation moléculaire et des simulations de dynamique moléculaire.

Bibliographies:

[1] Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013. <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>

[2] Revollo, B. *et al.* J. Antimicrob. Chemother. 2022; 77: 1738–1740.

[3] Neuhaus, F. C. & Baddiley, J. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2003; 67: 686–723.

[4] Perego, M. *et al.* J. Biol. Chem. 1995; 270: 15598–15606.

[5] Reichmann, N. *et al.* Microbiology 2013; 159: 1868–1877.