

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
REPUBLIC ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
جامعة عمار ثليجي بالغواط  
UNIVERSITE AMAR TELIDJI LAGHOuat  
كلية العلوم  
FACULTE DES SCIENCES  
قسم البيولوجيا  
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



**Mémoire Présenté en vue de l'optention Du Diplom En Master**

**Domaine :** Science de la nature et de la vie (S.N.V)

**Filière :** Sciences Biologiques

**Option :** Microbiologie appliquée

**THEME**

**Etude De La Génétique Des Bactéries Résistantes  
Aux Béta-lactamines  
(Etude In Silico)**

**Présenté par**

- **KHALDI Ouahiba**
- **AKKOUCHE Meriem**

**Devant les membres de jury :**

Président : M. LABOUKH Mourad

Examinatrice : Mme SOUIDA Zineb

Promotrice : Mme REZZOUG Asma

Co-promotrice : Mme MESSAHLI Ilham

**Soutenue publiquement le 27/ 06 /2024**

# Dédicaces

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

À l'âme pure de ma sœur Hamida , qui est montée vers Dieu et nous a laissé un vide que personne ne peut combler sauf elle. Que Dieu ait pitié de vous et vous fasse habiter dans son spacieux paradis.

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse : mon adorable mère Saada.

A mes chères sœurs : Aicha, Nassira, Sara, Karima, Rahma.

A mes chers frères :

Mohamed et Monsour et leurs Enfants

qui n'ont pas cessé de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études.

Que Dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.

A mes oncles et mes tantes.

Que Dieu leur donne une longue et joyeuse vie. A tous les cousins, les voisins et les amis que j'ai connu jusqu'à maintenant

Merci pour leurs amours et leurs encouragements. Sans oublier mon binôme meriem Akkouche pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet

ouahiba

# Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à :

Mes très chère parents qui m'ont beaucoup soutenu et encouragé  
qu'au bout et que dieu leur accorde une longue vie.

Mon Marie ; BRAHIM

Mes Anfans :

MOUADH AROUA SELMAN SIRIN ET RAZAN

Mes amies : FATIMA RIHAM OULAYA AMIRA KHOULOUUD.

N'oublier pas de dédier à ma  
très chère amie KHALDI OUAHIBA que souhaite de bonheur succès à sa  
vie.

En fin Je dédie tous ceux connu moi de prés ou de loin.

MERIEM



# Remerciements

Avant tout. Louange à DIEU le tout puissant, le miséricordieux,  
de nous avoir donné le courage, la force, la santé et la  
persistance et de nous avoir permis de finaliser se travail  
dans de meilleurs conditions.

Nous tenons à remercier notre promotrice Mme REZZOUG  
Asma, Docteur à la faculté des  
Biologie de l'université Ammar Thlidji ,pour  
l'honneur qu'elle nous a fait en proposant et en dirigeant ce  
travail ,pour ses aides ,ses conseils tout an long de  
l'élaboration de ce modeste travail.

Nous remercions infiniment notre co-promotrice  
Docteur Mesehli

En fin, nous remercions tous ceux de près ou de loin qu'ont  
contribué à la réalisation de ce travail.

MERIEM ET OUAHIBA



### Résumé

Les bactéries pathogènes ont atteint des niveaux alarmants de résistance vis-à-vis de nombreux antibiotiques dont les plus importants sont les bêta-lactamines. De nouveaux mécanismes de résistance apparaissent et se propagent grâce à l'évolution des enzymes de bêta-lactamases qui dégradent les bêta-lactamines en les convertissant en formes inactives. Cette étude vise à découvrir comment les bêta-lactamases évoluent et comment se développent pour résister aux antibiotiques à partir des séquences protéiques (étude *in silico*). Nous nous appuyons sur une étude comparative des bêta-lactamases dans d'autres genres bactériens pour révéler des modèles évolutifs communs ou uniques, enrichissant notre compréhension de l'évolution des résistances aux antibiotiques dans différents environnements microbiens. Cette étude conclut à un ensemble de résultats dont les plus importants sont : Création d'une séquence consensus qui représente les caractéristiques essentielles partagées par toutes les bêta-lactamases étudiées. Génération des arbres phylogénétiques qui illustrent les relations évolutives entre les différentes bêta-lactamases et identifier les clades majeurs. Procéder à une analyse structurale de quelques protéines bêta-lactamases collectées (détection du peptide signal, détection des domaines transmembranaires, identification des domaines fonctionnels importants) ; pour comprendre les mécanismes moléculaires sous-jacents à la fonction enzymatique des bêta-lactamases., ce qui peut expliquer leurs différences en termes de spécificité de substrat.

**Mots clés :** bêta-lactamines , bêta-lactamases ,, domaines transmembranaires , séquence consensus, arbres phylogénétiques, peptide signal, domaines fonctionnels importants .

### ملخص

وصلت البكتيريا المسببة للأمراض إلى مستويات مثيرة للقلق جراء المقاومة ضد العديد من المضادات الحيوية وبشكل خاص البيتا لاكتام وتظهر آليات المقاومة وتنتشر بفضل تطور إنزيمات البيتا لاكتاماز التي تفكك البيتا لاكتام وتحولها إلى أشكال غير نشطة تهدف هذه الدراسة إلى اكتشاف كيفية تطور البيتا لاكتاماز وتطوير مقاومة المضادات الحيوية باستخدام تسلسلات بروتينية *In Silico* دراسة اعتمدنا على دراسة مقارنة لإنزيمات البيتا لاكتاماز في أجناس بكتيرية مختلفة مما قد يكشف عن نماذج تطويرية مشتركة أو فريدة من نوعها؛ وبالتالي مما يزيد من ثراء فهمنا لتطور مقاومة المضادات الحيوية في مختلف البيئات الميكروبية وتنتهي هذه الدراسة بمجموعة من النتائج أهمها -إنشاء تسلسل بروتيني توافقي يمثل الخصائص الأساسية المشتركة بين جميع إنزيمات البيتا لاكتاماز المدروسة . -إنشاء أشجار النشوء والتطور التي توضح العلاقات التطورية بين إنزيمات بيتا لاكتاماز مختلفة وتحديد الفروع الرئيسية . -إجراء التحليل التركيبي لبعض بروتينات البيتا لاكتاماز المجمع بما في ذلك كشف الببتيد الإشارة، وكشف عن مجالات الغشاء، وتحديد المجالات الوظيفية الهامة (؛ لفهم الآليات الجزيئية الكامنة وراء الوظيفة الأنزيمية للبيتا لاكتاماز، والتي يمكن أن تفسر اختلافاتها من حيث خصوصية الركيزة

**الكلمات المفتاحية** البيتا لاكتام , بيتا لاكتاماز , تسلسل بروتيني توافقي , الببتيد الإشاري , مجالات الغشاء, المجالات الوظيفية الهامة , أشجار النشوء والتطور

### Abstract

Pathogenic bacteria have reached alarming levels of resistance to many antibiotics, particularly beta-lactams. New mechanisms of resistance are emerging and spreading due to the evolution of beta-lactamase enzymes that degrade beta-lactams, converting them into inactive forms. This study aims to understand how beta-lactamases evolve and develop antibiotic resistance using protein sequences (in silico study). We conducted a comparative study of beta-lactamases in various bacterial genera, which may reveal common or unique evolutionary patterns, thereby enriching our understanding of antibiotic resistance evolution in different microbial environments. The main findings of this study include: Creation of a consensus sequence representing shared essential characteristics among all studied beta-lactamases. Generation of phylogenetic trees illustrating evolutionary relationships between different beta-lactamases and identifying major clades. Structural analysis of selected beta-lactamase proteins, including signal peptide detection, identification of transmembrane domains, and identification of important functional domains. This helps understand the molecular mechanisms underlying the enzymatic function of beta-lactamases and their differences in substrate specificity. This study represents an important step towards better understanding the evolution of antibiotic resistance in bacteria and guiding new strategies to combat it.

**Keywords:** beta-lactams , beta-lactamase , transmembrane domains , phylogenetic trees , signal peptide , consensus sequence

## *LISTE DES ABREVIATIONS*

---

**CMI** : une concentration minimale inhibitrice définie

**AA** : Acide Aminé

**D-Ala** : D-Alanine

**Plp** : protéines de liaison aux pénicillines

**µm** : Le micromètre

**SO<sub>3</sub>H** :Acide Sulfonique

**IDSA** : La société américaine des maladies infectieuses

**ESKAPE.** : *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Enterobacter spp.*

**IVU** : infection des voies urinaires

**PSE** : des enzymes sensibles à la pénicilline

**kDa** : kilodalton

**NCBI** :National Center for Biotechnology Information

**MEGA** : Molecular Evolutionary Genetics Analysis

**MUSCLE** : Multiple Sequence Comparison by Log-Expectation

**STRING** : Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins

**L** : leucine

**E** : l'acide glutamique

## LISTE DES FIGURES

---

### LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1.</b>	Différentes classes d'antibiotiques	<b>03</b>
<b>Figure 2</b>	Mécanismes d'action des antibactériens	<b>05</b>
<b>Figure 3</b>	Noyau bêta-lactame	<b>07</b>
<b>Figure 4</b>	Fermeture des ponts peptidiques du peptidoglycane	<b>08</b>
<b>Figure 5.</b>	Analogie structurale avec motif du PG : D-Ala-D-Ala	<b>08</b>
<b>Figure 6</b>	les grandes familles des $\beta$ -lactamines	<b>09</b>
<b>Figure 7.</b>	Schéma représentant les sous familles des $\beta$ -lactamines	<b>10</b>
<b>Figure 8</b>	.Structure de base des pénicillines	<b>11</b>
<b>Figure 9.</b>	Structure de base de céphalosporines	<b>12</b>
<b>Figure 10</b>	. Mécanismes de résistance aux antibiotiques	<b>17</b>
<b>Figure 11</b>	Mécanisme de résistance intrinsèque aux antibiotiques	<b>19</b>
<b>Figure 12.</b>	Emergence de la résistance acquise aux antimicrobiens	<b>20</b>
<b>Figure 13</b>	Interface de la base de données NCBI	<b>22</b>
<b>Figure 14.</b>	Interface de l'outil Multalin	<b>23</b>
<b>Figure 15.</b>	L'interface du logiciel Mega (version 11	<b>24</b>
<b>Figure 16</b>	L'interface de SignalP- 4.1	<b>25</b>
<b>Figure 17</b>	L'interface de DAS	<b>26</b>
<b>Figure 18</b>	L'interface Prosite (Identification des domaines importants	<b>27</b>
<b>Figure 19</b>	L'interface de STRING	<b>28</b>
<b>Figure 20</b>	Arbre phylogénétique basé sur les séquences d'ADN	<b>29</b>
<b>Figure 21</b>	Arbre phylogénétique basé sur les séquences protéiques des bêtalactamases	<b>32</b>
<b>Figure 22</b>	Arbre phylogénétique basé sur les séquences 16s des souches bactériennes	<b>32</b>
<b>Figure 23</b>	Résultat de l'alignement multiples des séquences protéiques et consensus	<b>34</b>
<b>Figure 24</b>	Caractérisation du peptide signal et des domaines transmembranaires de la bêtalactamase de classe C d'E.coli	<b>35</b>
<b>Figure 25</b>	Caractérisation du peptide signal et des domaines transmembranaire de la bêtalactamase de classe A de Klebsiella pneumoniae	<b>37</b>
<b>Figure 26.</b>	Profil d'interactions de la bêtalactamase de classe C d'E.coli	<b>38</b>

<b>Figure 27</b>	deux interactants blc et mrcA de la bêtalactamase classe C d'E.coli	<b>39</b>
<b>Figure 28</b>	Profil d'interactions de la bêtalactamase de classe A de Klebsiella pneumoniae et description de l'interactant AEW63616	<b>40</b>
<b>Figure29.</b>	les structures en 3D de la proteine bêta-lactamase de classe C d'E. coli et de la proteine bêta-lactamase classe A de Klebsiella pneumoniae	<b>42</b>

# Table Des Matières

## TABLE DES MATIERES

Dédicaces	
<i>Remerciements</i>	
Résumé	
Liste des abreviations	
Liste des figures	
<b>Introduction</b>	<b>1</b>
<b>Chapitre I. Synthèse bibliographique</b>	
I.1 . Les Antibiotiques	<b>3</b>
I.2. Qualités D'un Antibiotique Idéal	<b>3</b>
I.3. La Classification Des Antibiotiques	<b>3</b>
I.3.1. Classification Basée Sur La Structure Moléculaire	<b>4</b>
I.3.2. Classification Basée Sur Le Mécanisme D'action	<b>6</b>
I.3.3. Classification Basée Sur Le Spectre D'activité	<b>6</b>
I.3.4. Classification Basée Sur La Voie D'administration	<b>7</b>
I.3.5. Classification Basée Sur L'effet Mortel	<b>7</b>
I.4. Antibiotiques B-Lactames	<b>7</b>
I.4.1. Définition et structure des $\beta$ -lactamines	<b>7</b>
I.4.2. Mécanisme d'action	<b>8</b>
I.4.3. Classification des $\beta$ -lactamines	<b>10</b>
I.5. Les souches bactériennes résistantes à la bêta-lactamine	<b>14</b>
I.6. Définition Et Classification Des B-Lactamases	<b>16</b>
I.7. Mécanisme De Résistance Aux Antibiotiques	<b>18</b>
I.7.1. Types De Résistance Aux Antibiotiques	<b>19</b>
I.7.1.a. Résistance intrinsèque ou naturelle	<b>19</b>
I.7.1.b. Résistance acquise ou active	<b>20</b>
I.8. Résistance Aux Antibiotiques B-Lactamines	<b>21</b>
<b>Chapitre II. Matériels et Methodes</b>	
II.1. Collection des données	<b>24</b>
II.2. Analyse Bioinformatique des Séquences : Alignement, Séquence Consensus et Étude Phylogénétique	<b>24</b>
II.2.1. Multiple sequence alignment by Florence Corpet (Mult Alin)	<b>24</b>
II.2.2. Etude phylogénique	<b>25</b>
II.3. Analyse protéique	<b>26</b>
II.3.1. Détection du peptide signal	<b>26</b>
II.3.2. Les domaines transmembranaires	<b>27</b>
II.3.3. Les domaines protéiques importants des bêtalactamases	<b>28</b>
II.3.4. Etude de réseau d'interactions protéine-protéine	<b>28</b>
<b>Chapitre III. Résultats et Discussion</b>	
III.1. Phylogénie	<b>31</b>
III.2.1. Caractérisation structurale et fonctionnelle	<b>33</b>
III.2.2. Peptide signal et domaine transmembranaire	<b>35</b>
III.2.2.1. Bêtalactamases Classe C	<b>35</b>

## ***Table Des Matières***

---

III.2.2.2. Bétalactamases Classe A	<b>36</b>
III.2.3.Profil d'interactions protéine-protéines (les interactants)	<b>38</b>
III.2.3.1. Bétalactamases Classe C	<b>38</b>
III.2.3.2. Bétalactamases Classe A	<b>40</b>
Conclusion	<b>44</b>
Références bibliographique	<b>46</b>
Annexe01	<b>50</b>
Annexe02	<b>66</b>

# **Introduction générale**

### Introduction

La résistance aux antibiotiques est un problème majeur dans la gestion des infections bactériennes, et les bêtalactamines, qui incluent les pénicillines et les céphalosporines, sont des antibiotiques couramment utilisés pour traiter ces infections (Philippon et al.). Cependant, la sélection de souches bactériennes résistantes aux bêtalactamines est devenue un phénomène courant, principalement en raison de la production de bêtalactamases, des enzymes qui dégradent les bêtalactamines et rendent les bactéries résistantes à ces antibiotiques. L'étude des bêtalactamases est essentielle pour comprendre les mécanismes de résistance aux antibactériens et pour développer de nouveaux antibiotiques efficaces. Les bêtalactamases sont des enzymes extracellulaires produites par certaines bactéries, telles que *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*, qui dégradent les bêtalactamines en les convertissant en formes inactives (El Allali et al, 2023). Les bêtalactamases sont classées en plusieurs familles, notamment les bêtalactamases de type A, B, C, et D, chacune avec des propriétés distinctes et des mécanismes de fonctionnement différents (Fisher et al,2005). L'étude évolutive des bêtalactamases est particulièrement importante car elle permet de comprendre comment ces enzymes évoluent et se développent pour résister aux antibiotiques. Les séquences protéiques des bêtalactamases peuvent être utilisées pour étudier l'évolution de ces enzymes et identifier les mutations clés qui confèrent la résistance aux antibactériens (Fomnya et al 2021). Les outils de bioinformatique, tels que les algorithmes de séquence et les outils de visualisation, permettent d'analyser ces séquences et de comprendre les mécanismes de fonctionnement des bêtalactamases. Cependant, l'étude des bêtalactamases est complexe car elle nécessite une bonne compréhension des mécanismes de fonctionnement de ces enzymes, ainsi que des outils de bioinformatique pour analyser les séquences protéiques. L'objectif de ce mémoire est d'étudier les bêtalactamases à partir des séquences protéines (étude in silico) pour comprendre leur évolution et identifier les mutations clés qui confèrent la résistance aux antibactériens.

# CHAPITRE I

## **Synthèse bibliographique**

### **I.1. Les Antibiotiques**

Un antibiotique est une substance produite par un micro-organisme (Denyer et al., 2004) ou une substance semi-synthétique dérivée d'un micro-organisme (Schlegel, 2003), qui à faible concentration, tue ou inhibe la croissance d'un autre micro-organisme (Russell, 2004). Ceux qui tuent les micro-organismes sont appelés bactéricides tandis que ceux qui inhibent la croissance des micro-organismes sont appelés bactériostatiques (Walsh,2003)

En septembre 1928, la pénicilline a été le premier antibiotique découvert par un bactériologiste anglais, Alexander Fleming. Qui a accidentellement découvert l'antibiotique pénicilline dans un sol habitant le champignon *Penicillium notatum* et les essais cliniques ont été menés sur des humains dans les années 1940.

### **I.2. Qualités D'un Antibiotique Idéal**

Un antibiotique idéal doit posséder les caractéristiques suivantes :

- i. Toxicité sélective : capacité à tuer ou à inhiber la croissance des organismes bactériens nuisibles, quel que soit le site d'infection, avec un effet nocif minimal ou nul sur l'hôte.
- ii. Dose thérapeutique : concentration du médicament requise pour le traitement clinique
- iii. Spectre d'activité : spectre d'activité large, étroit ou étendu
- iv. Doit être bactéricide, bactériostatique ou les deux
- v. Pharmacocinétique favorable : devrait atteindre son objectif site à concentration efficace.
- vi. Doit avoir des effets secondaires tolérables et peu de développement de résistance.
- vii. Doit avoir un résidu tolérable.
- viii. Devrait être abordable.
- ix. Doit avoir une concentration minimale inhibitrice (CMI) définie.

### **I.3. La Classification Des Antibiotiques**

Les antibiotiques ont été classés de différentes manières, mais la classification la plus courante est (Sabundayo 2007) basée sur la structure moléculaire, le mécanisme d'action et le spectre d'activité

(Calderon et Sabundayo 2007). Les antibiotiques pourraient également être classés en fonction de la voie d'administration et s'il tue ou inhibe la croissance des micro-organismes.

## DIFFERENT CLASSES OF ANTIBIOTICS - AN OVERVIEW

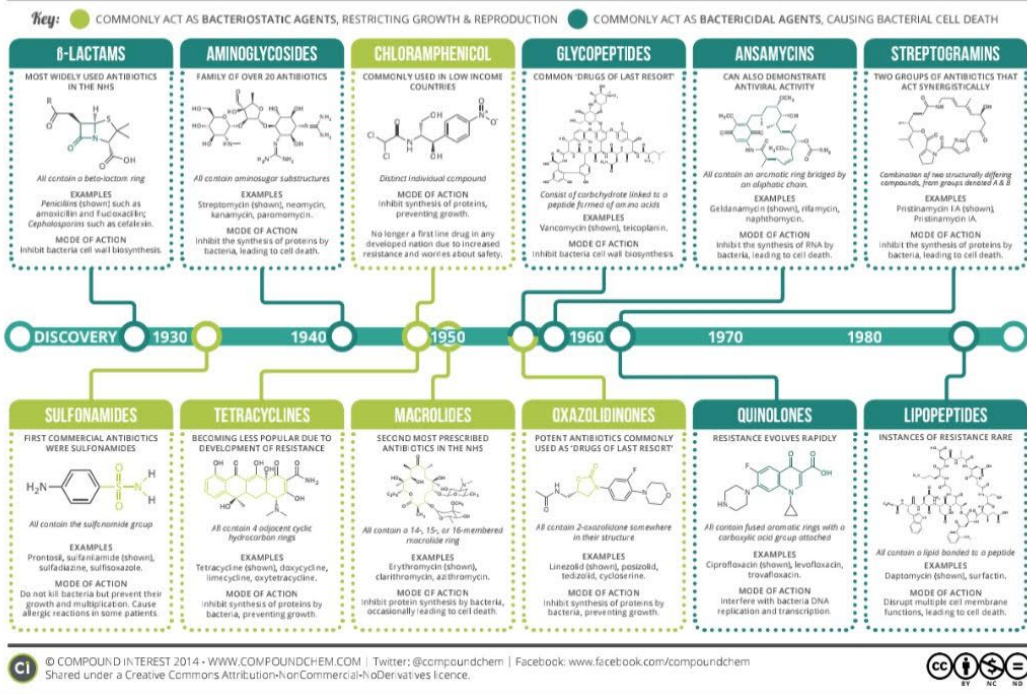


Figure 1. Différentes classes d'antibiotiques (VanHoek et al., 2011 ; Frank et Tacconeli, 2012 ; Adzitey, 2015 ; Chistine, 2016).

### I.3.1. Classification Basée Sur La Structure Moléculaire

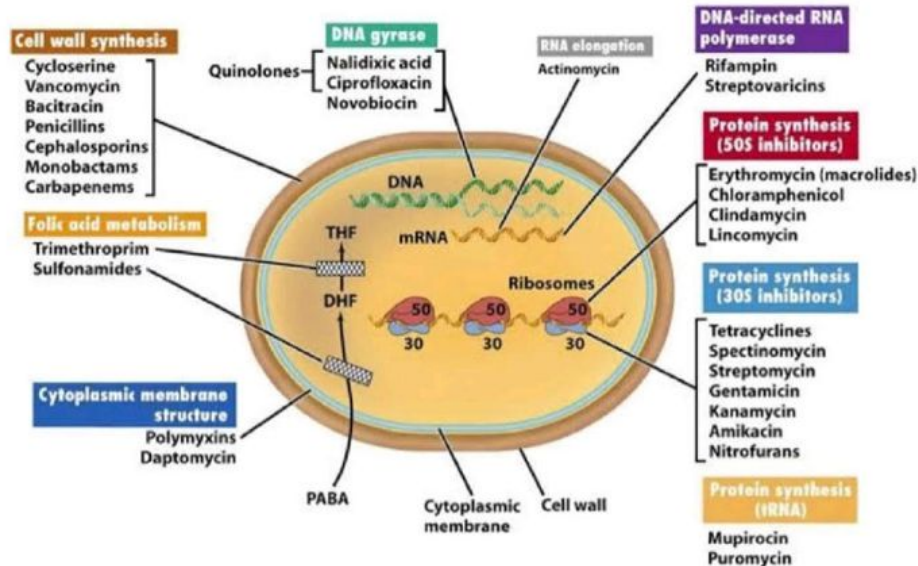
- **Bêta-lactamines** : Pénicillines, Céphalosporines, Carbapénèmes, monobactames
- **Tétracyclines et glyclyclines**: Tétracycline. Tigécycline, Doxycycline, Minocycline, Chlortétracycline, Oxytétracycline.
- **Chloramphénicol** : Chloramphénicol.
- **Aminoglycosides** : Gentamicine, Amikacine, Tobramycine, Nétilmicine, streptomycine, néomycine, kanamycine
- **Quinolones** : Ciprofloxacine, Norfloxacine, Lévofloxacine, Moxifloxacine, Gémifloxacine, Ofloxacine, Enrofloxacine.

## *Synthèse bibliographique*

---

- Macrolides et Cétolides:** l'azithromycine, Télithromycine, Erythromycine, Clarithromycine
- Lincosamides :** Lincomycine, Clindamycine, Pirlimycine
- Streptogramines :** Quinupristine/ Dalfopristine, Pristinamycine, Virginiamycine
- Glycopeptides:** Vancomycine, Teichoplanine, Télavancine, ramoplanine, décaplanine.
- Sulfamides:** Sulfaméthizole, sulfadiazine, Sulfaméthoxazole, Sulfasalazine, Sulfisoxazole
- Triméthoprim** : Triméthoprim
- Polymixines :** Colistine, Polymixine B
- Oxazolidinones :** Linézolide, Tédizolide
- Lipopeptides :** Daptomycine, Surfactine, Mycosubtiline
- Ansamycines :** Rifampicine, Rifamycine, Geldanamycine, Streptovaricine, Ansalactame A

### I.3.2. Classification Basée Sur Le Mécanisme D'action



**Figure 2.** Mécanismes d'action des antibactériens (Talaro et Chess, 2008 ; Madigan et Martinko, 2006 ; Wright, 2010).

- Interférence avec la synthèse de la paroi cellulaire : bêta-lactamines, glycopeptides
- Inhibition de la synthèse protéique : macrolides, aminoglycosides, tétracyclines
- Interférence avec la synthèse des acides nucléiques : quinolones
- Inhibition des voies métaboliques : sulfamides
- Désorganisation de la structure de la membrane cellulaire ou fonction : lipopeptides et polymyxines. Ceux-ci sont illustrés à la figure 2.

### I.3.3. Classification Basée Sur Le Spectre D'activité :

- Spectre étendu : antibiotiques qui ont un effet contre les organismes bactériens, rickettsiens et protozoaires, par exemple les tétracyclines.
- spectre Large : antibiotiques efficaces contre les organismes bactériens Gram-positifs et Gram-négatifs, par exemple les quinolones.

## *Synthèse bibliographique*

---

-Spectre étroit : antibiotiques efficaces uniquement contre les organismes bactériens Gram-positifs ou Gram-négatifs, par exemple les macrolides.

### **I.3.4. Classification Basée Sur La Voie D'administration**

Les agents antimicrobiens sont également classés en fonction du mode d'administration.

-Orale : antibiotiques administrés par voie orale cavité.

-Parentéral : antibiotiques administrés par injection.

-Topique : antibiotiques administrés par application sur la surface du corps.

### **I.3.5. Classification Basée Sur L'effet Mortel**

-Bactéricide : antibiotiques qui exercent leur effet thérapeutique en tuant les agents bactériens.

-Bactériostatique : antibiotiques qui exercent leur effet thérapeutique en inhibant la croissance d'agents bactériens (Calderon et Sabundayo 2007).

## **I.4. Antibiotiques B-Lactamines :**

### **I.4.1. Définition et structure des $\beta$ -lactamines :**

Les  $\beta$ -lactamines sont les antibiotiques les plus utilisés dans la pratique clinique courante surtout dans le traitement des infections dues aux entérobactéries.

Cette large d'utilisation est due à :

-leur spectre d'action,

-leur faible toxicité,

-la grande variété de leurs modes d'administration,

-une bonne diffusion tissulaire

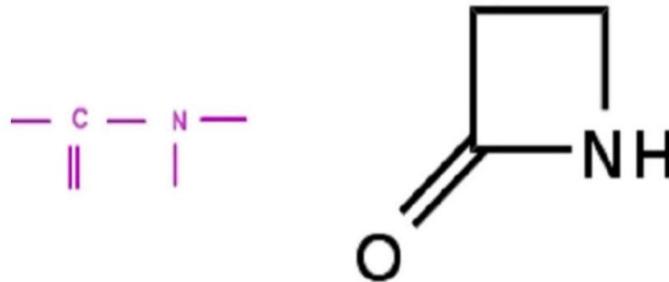
-leur efficacité thérapeutique.

Ce nom est dû au fait que tous les membres de cette classe portent une fonction lactame en position  $\beta$ .

## Synthèse bibliographique

---

Un lactame est une structure chimique qui se définit comme étant une fonction amide incluse dans un cycle carboné. Dans le cas d'un noyau  $\beta$ -lactame (Figure 03) on retrouve donc un atome d'azote et trois atomes de carbone. Il s'agit d'un squelette azetidin-2-one. (Fisher et al.2005)

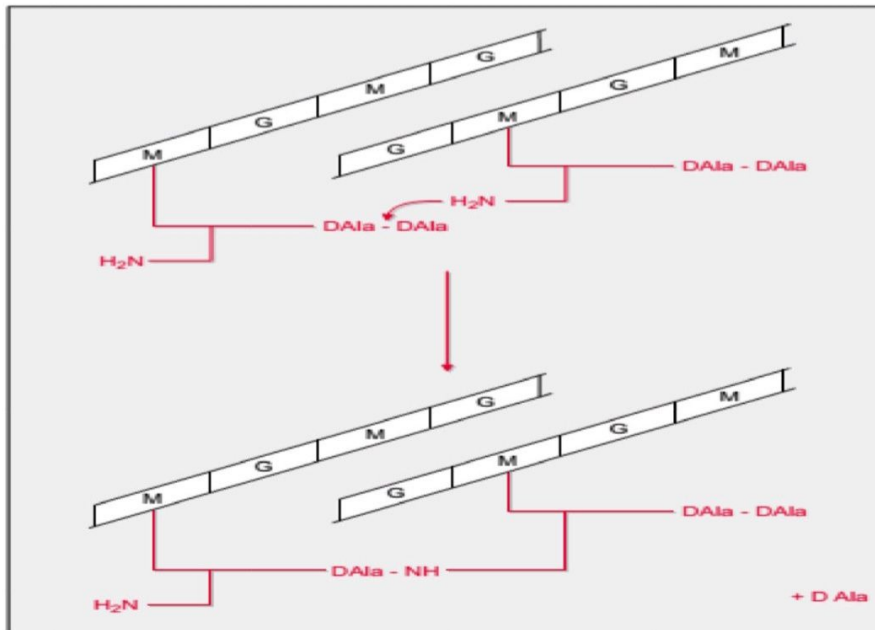


**Figure 3** : Noyau  $\beta$ -lactame(<http://unt-ori2.crihan.fr>)

### I.4.2. Mécanisme d'action

La paroi bactérienne est essentielle à la survie de la bactérie ; elle est constituée de peptidoglycane qui est la répétition de N-acétyl-glycosamine et de N-acétyl-muramique (ce dernier est constitué de plusieurs acides aminés dont la répétition de deux d'entre eux :( D-Ala D-Ala).

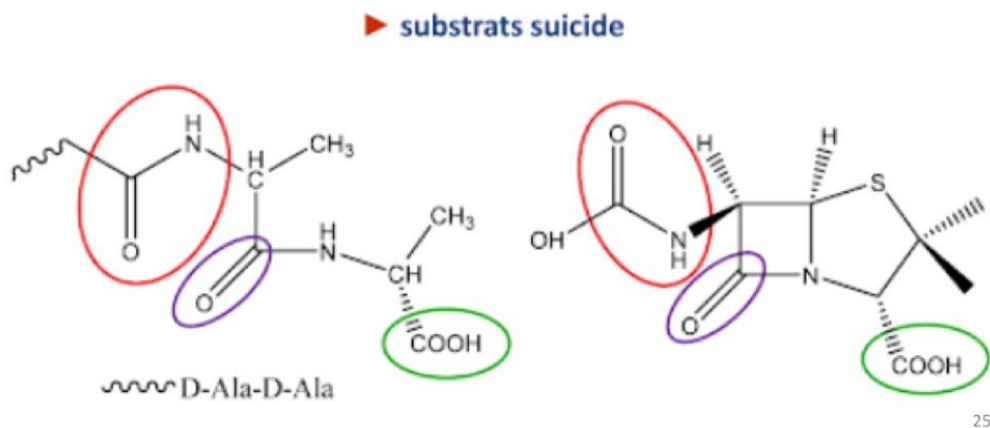
Les transpeptidases, endo-peptidases et carboxypeptidases (protéines de liaison aux pénicillines PLP), enzymes associées à la membrane cytoplasmique. Elles jouent un rôle prépondérant dans la synthèse du peptidoglycane, c'est-à-dire l'étape de polymérisation à partir de sous unités faites d'un dipeptide (D-Ala D-Ala). La nature de ces PLP est relativement spécifique d'espèce et leur nombre varie d'une espèce bactérienne à une autre.



**Figure 4 .** Fermeture des ponts peptidiques du peptidoglycane(<http://unt-ori2.crihan.fr>)

Grâce à la similitude structurale entre les  $\beta$ -lactamines et ces 2 AA, ces antibiotiques vont agir comme des inhibiteurs de ces enzymes.

Les  $\beta$ -lactamines sont donc des substrats suicide car ils reconnaissent l'enzyme, se lient à celle-ci de façon covalente et l'inhibent. (Fisher et al.2005)



**Figure 5.** Analogie structurale avec motif du PG : D-Ala-D-Ala (<http://unt-ori2.crihan.fr>)

### I.4.3. Classification des $\beta$ -lactamines

La base commune à toutes les  $\beta$ -lactamines est le noyau  $\beta$ -lactame. Ce noyau est associé à un hétérocycle permettant de différencier plusieurs sous-familles qui ont été développées par adjonction de chaînes latérales :

1. Les dérivés de l'acide 6-amino-pénicillanique
2. Les dérivés de l'acide 7-amino-céphalosporanique
3. Les monobactames (MICHEL-BRIAND,2007)

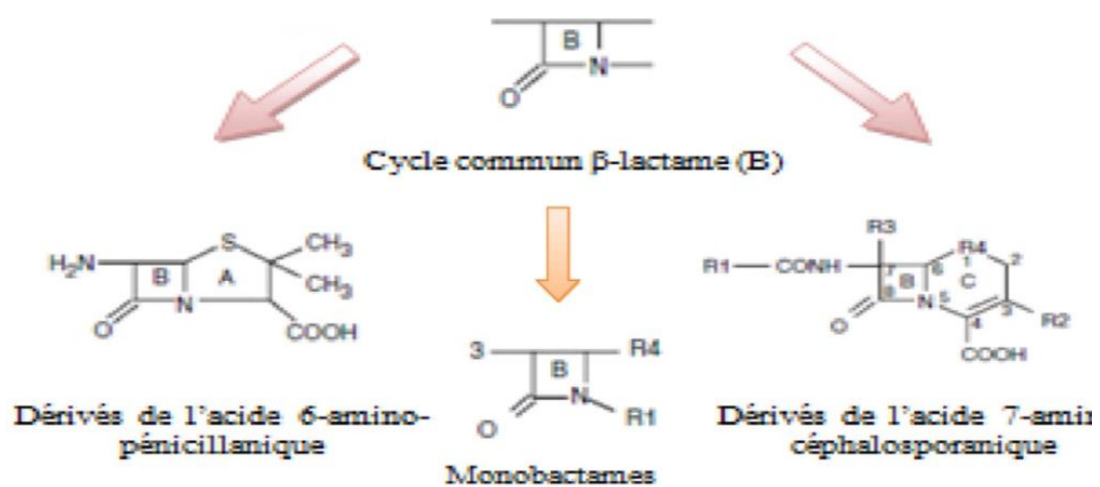


Figure 6. les grandes familles des  $\beta$ -lactamines(<http://unt-ori2.crihan.fr>)

6 sous-familles :

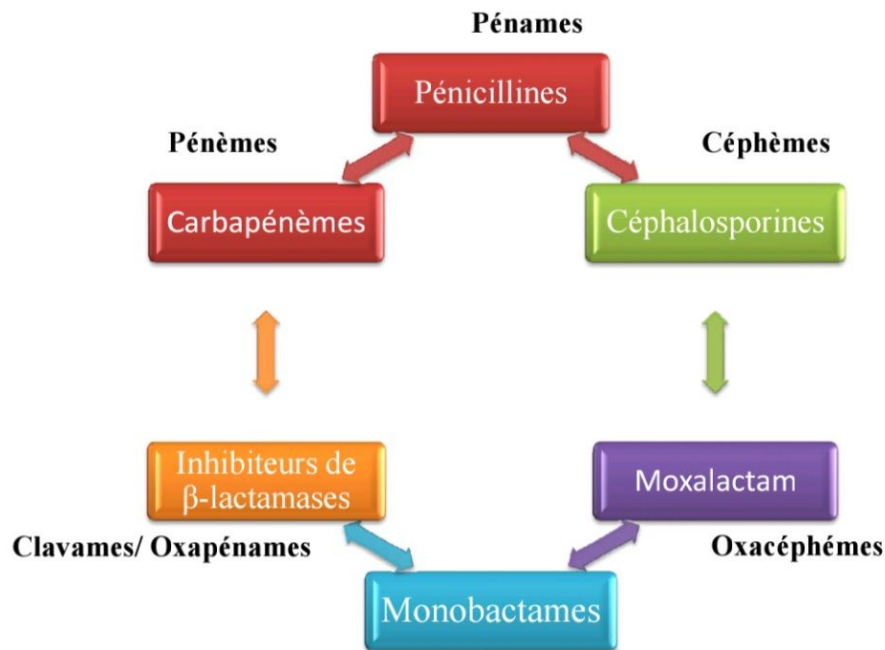


Figure 7 . Schéma représentatif les sous familles des β-lactamines

### 1. Les dérivés de l'acide 6 amino-pénicillanique :

- Leur noyau de base associe un cycle β -lactame à un cycle thiazolidine,
  - le grand groupe des β -lactamines ayant un noyau péname, caractéristique des pénicillines
  - D'autres β -lactamines ont un noyau qui dérive du noyau Paname par substitution du soufre en position 1.
- la substitution du soufre en position 1 du noyau pénal par un oxygène est à l'origine du noyau Clavage
- la substitution du soufre en position 1 du noyau Paname par un atome de carbone est à l'origine du noyau pénème ; les carbapénèmes (Fisher et al.2005)

### • Les pénicillines (les pénames)

Les pénicillines représentent les antibiotiques les plus actifs, les moins toxiques et les plus utilisés en clinique. Elles possèdent un cycle thiazolidine (à 5 côtés) accolé au noyau  $\beta$ -lactame. Elles diffèrent par la nature de leur chaîne latérale. ( Fisher et al.2005)

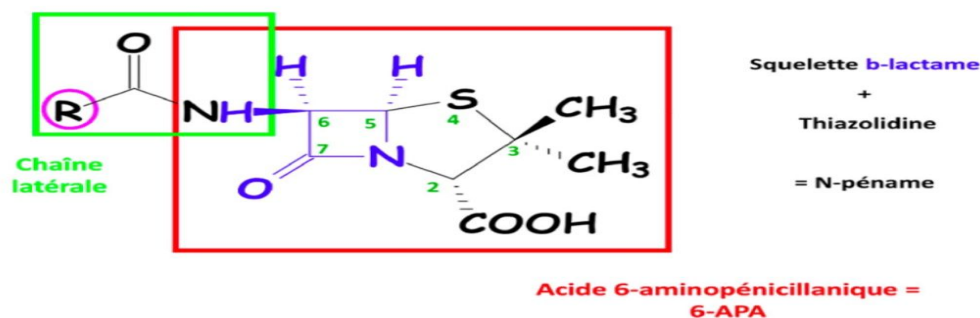


Figure 8 .Structure de base des pénicillines(<http://unt-ori2.crihan.fr>)

### • Les carbapénèmes

Les carbapénèmes se distinguent des pénicillines par la présence d'un atome de carbone au lieu d'un soufre, ils ont aussi un très large spectre antibactérien et une grande stabilité vis-à-vis de la plupart des  $\beta$ -lactamases. Quatre molécules sont actuellement commercialisées :

l'imipénème, mérépénème, l'ertapénème et le doripénème. ( MICHEL-BRIAND,2007)

### • Les inhibiteurs de $\beta$ -lactamases

Les inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases appartiennent chimiquement aux  $\beta$ -lactamines, mais elles ont une activité antibactérienne faible. Elles sont employées en association avec une autre  $\beta$ -lactamine en permettant l'augmentation de leur activité. (El Allali et al,2023) Actuellement, sont disponibles les associations suivantes :

-Amoxicilline-acide clavulanique (Augmentin) ;

-Pipéracilline-tazobactam (Tazocillin) ;

-Ticarcilline-acide clavulanique (Claventin);

-Ampicilline/sulbactam (Ampictam);

-Ceftazidime/Avibactam (Zavicefta).

### 2. Les dérivés de l'acide 7-amino-céphalosporanique :

Noyau de base associe un cycle  $\beta$ -lactame à un cycle dihydrothiazine pour former l'acide 7-amino-céphalosporanique.

Suivant les substituants en R3 et R4, on distingue :

- **Les céphalosporines (les céphèmes) :** Les céphalosporines distinguent chimiquement des pénicillines par le remplacement du cycle thiazolidine par un cycle dihydrothiazine

« Noyau céphème ». Elles se caractérisent par rapport aux pénicillines par une meilleure stabilité vis-à-vis des  $\beta$ -lactamases. (Fisher et al.2005)

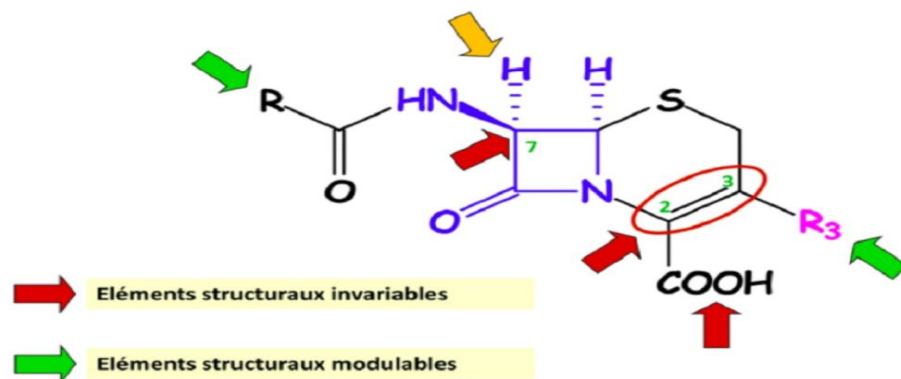


Figure 9. Structure de base de céphalosporines(<http://unt-ori2.crihan.fr>)

- les céphamycines

- les oxacéphèmes.

### 3. Les monobactames

- $\beta$ -lactamines monocycliques, azétidine, limité au cycle  $\beta$ -lactame.

- Individualisé en 1976.

- Seul l'aztréonam est à l'heure actuelle prescrit.

- Inactifs sur les bactéries à Gram positif et les anaérobies.

- Très actifs sur les bacilles à Gram négatif aérobies (y compris Pseudomonas et Acinetobacter).

## Synthèse bibliographique

---

-Caractérisés par une forte stabilité en présence de  $\beta$ -lactamases due au groupement SO<sub>3</sub>H encombrant protecteur du cycle  $\beta$ -lactame.

-Les seules  $\beta$ -lactamines non hydrolysées par les métallo- $\beta$ -lactamases (MICHEL-BRIAND,2007)

### **I.5. Les souches bactériennes résistantes à la bêta-lactamine**

La résistance aux antibiotiques est un processus normal qui se produit naturellement dans toutes les souches bactériennes, mais l'utilisation irrationnelle et les prescriptions inappropriées d'antibiotiques ont accéléré le processus. Par différents mécanismes, la résistance s'est propagée entre différentes souches et différents genres et a conduit à la formation d'organismes multirésistants. Six micro-organismes, sont de plus en plus associés aux infections nosocomiales et communautaires et sont liés à des taux de mortalité et de morbidité élevés. La société américaine des maladies infectieuses (IDSA) a désigné ce groupe d'agents comme des agents pathogènes ESKAPE. Le terme ESKAPE est l'acronyme de ce groupe de bactéries, composé des espèces *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Enterobacter spp.* (El Allali et al ,2023)

#### **Enterococcus faecium**

*Enterococcus faecium* (*E. faecium*) fait partie du genre *Enterococcus*, un groupe d'anaérobies facultatifs Gram-positif, sphériques, ovales ou coccobacillaires. Ils sont non sporogènes et à fermentation obligatoire.

#### **Staphylococcus aureus**

*Staphylococcus aureus* (*S. Aureus*) a été découvert pour la première fois en 1880, un coccus Gram-positif, immobile et à coagulase positive. (El Allali et al, 2023)

En principe, les bêta-lactamines sont les médicaments de choix pour les infections à *S. aureus* mais le taux de résistance à ces molécules augmente de façon continue et remarquable.

La plupart des isolats aujourd'hui sont résistants à la méticilline, ce qui signifie qu'ils sont résistants à la plupart des pénicillines et des céphalosporines. Le taux croissant de résistance à la vancomycine rend encore plus difficile le choix du bon médicament. (El Allali et al,2023)

## Synthèse bibliographique

---

### Klebsiella pneumoniae

*Klebsiella pneumoniae* appartient à la famille des entérobactéries. Il a été décrit pour la première fois en 1882 par Carl Friedlander sous la forme d'une bactérie isolée des poumons de patients décédés d'une pneumonie. (El Allali et *al*,2023)

Les bêta-lactamines étaient autre fois le médicament de première intention, mais aujourd'hui peu d'entre elles sont encore efficaces. L'antibiotique de première intention dépend aujourd'hui de la sensibilité de la souche. Les thérapies combinées ont montré leur efficacité à plusieurs reprises.

Les combinaisons à base de carbapénème, de colistine et de fosfomycine ont toutes réussi à éradiquer les souches de *K. pneumoniae* (MICHEL-BRIAND,2007)

### Acinetobacter baumannii

L'*Acinetobacter* sont des bacilles aérobies gram-négatifs ou coccobacilles qui appartiennent à la famille des Moraxellaceae. Ils sont omniprésents et peuvent survivre sur des surfaces sèches jusqu'à un mois, sont fréquemment transportés par la peau des travailleurs du secteur de la santé, augmentant la probabilité que des patients soient colonisés et que des équipements médicaux soient contaminés.

Il existe plusieurs espèces d'*Acinetobacter* ; toutes peuvent entraîner une maladie chez l'homme, mais *Acinetobacter baumannii* représente près de 80% des infections. (El Allali et *al*,2023)

### Pseudomonas aeruginosa

*Pseudomonas aeruginosa*, autrement connu sous le nom de bacille pyocyanique, bacille du pus bleu, est une bactérie gram-négative du genre *Pseudomonas*. Les bacilles sont fins, droits et très mobiles grâce à un flagelle polaire : ciliature monotriche, dépourvus de spores et de capsules. Ils apparaissent la plupart du temps isolés ou en diplobacilles. Elle peut, dans certaines conditions, être pathogène. Très résistante, elle est avec d'autres bactéries à gram-négatif de plus en plus souvent responsable d'infections nosocomiales. C'est l'une des bactéries les plus difficiles à traiter cliniquement. Le taux de mortalité atteint 50 % chez les patients immunodéprimés. (MICHEL-BRIAND,2007)

Germe ubiquitaire, vivant dans les sols et en milieu humide (nuages, robinets, bouchons), très résistant à de nombreux antiseptiques, fréquent en milieu hospitalier, entraînant l'apparition (du fait de sa résistance aux antibiotiques) de véritables souches d'hôpital. Elle peut survivre dans de l'eau distillée ou salée, voire se développer dans certaines solutions antiseptiques ou antibiotiques. ( El Allali et *al*,2023)

### **Enterobacter Spp**

Les espèces du genre *Enterobacter* font partie de la famille des Enterobacteriaceae., Les *Enterobacter* sont des bacilles Gram négatif anaérobies facultatifs mesurant 0,6 à 1 µm de diamètre et 1,2 à 3 µm de longueur ; ils se déplacent grâce à un flagelle péritriche et sont dotés de pilus de classe 1. Ils produisent un acide à partir de la fermentation du glucose ; leur température optimale de croissance est de 30 °C. Quatre-vingts pour cent des bacilles sont encapsulés (El Allali et al,2023)

Les espèces du genre *Enterobacter*, en particulier *E. aerogenes* et *E. cloacae*, ont été associées à des épidémies nosocomiales et sont considérées comme des pathogènes opportunistes. Les espèces du genre *Enterobacter* peuvent causer de nombreux types d'infections, y compris abcès cérébraux, pneumonie, méningite, septicémie et infection de plaies, infection des voies urinaires (en particulier des IVU liées à l'emploi d'un cathéter) et des infections de la cavité abdominale ou des intestins. De plus, des espèces du genre *Enterobacter* ont été observées dans des infections liées à des appareils intravasculaires et des infections au point de chirurgie (surtout des infections postopératoires ou liées à des dispositifs comme des prothèses biliaires).

De nombreuses espèces peuvent causer des infections extra-intestinales par exemple, *Enterobacter sakazakii* a été associée à des abcès cérébraux chez les nourrissons et à des cas de méningite. Les taux de mortalité de la méningite bactérienne se situent entre 40 et 80 %.

Les espèces du genre *Enterobacter* sont résistantes à l'ampicilline, aux céphalosporines de première et de deuxième génération et à la céphalothine (MICHEL-BRIAND,2007).

### **I.6.Définition Et Classification Des B-Lactamases**

Les bêta-lactamases constituent un groupe important d'enzymes bactériennes, qui coupent préférentiellement l'anneau bêta-lactame des pénicillines, des céphalosporines ou d'autres antibiotiques bêta-lactamines médicalement importants. La production de bêta-lactamases est le mécanisme de résistance le plus répandu à ces antibiotiques (Ghafourian et al)

Les bêta-lactamases peuvent être chromosomiques, ou acquises par des éléments génétiques mobiles, comme des plasmides. Ces enzymes peuvent être classées selon leur séquence en acides aminés (AA) (classification d'Ambler), ou selon le type de substrat préférentiel et la sensibilité aux inhibiteurs (classification de Bush - Jacoby- Medeiros).

Les bêta-lactamases sont des sérine-protéases (Ghuysen ,1991) et, avec les transpeptidases importantes, qui réticulent les chaînes latérales peptidiques dans le réseau de peptidoglycane de la

## *Synthèse bibliographique*

---

paroi cellulaire bactérienne, forment ce que l'on appelle le groupe des enzymes sensibles à la pénicilline (PSE). Un très grand nombre de bêta-lactamases distinctes sont aujourd'hui connues, différant par leur localisation génétique, leur prévalence, leur séquence primaire, leurs profils de substrat et d'inhibition et leur teneur en métaux.

Plusieurs systèmes de classification ont été proposés par Coulton et François (1994). Sur la base de la séquence d'acides aminés et de la taille moléculaire, Ambler Ambler (1980) les a divisés en trois groupes, qui comprennent :

La classe A, qui ont des tailles d'environ 30 kDa et hydrolysent préférentiellement les pénicillines,

La classe B, qui sont des métallo-bêta-lactamases à large spectre

Et classe C, qui ont une taille de 39 kDa et comprennent des céphalosporinases codées chromosomiquement de bactéries à Gram négatif.

Bush Bush (1989) et Bush (2001) ont regroupé ces enzymes en cinq grands groupes et 11 sous-groupes, en fonction de caractéristiques fonctionnelles et structurelles.

Les groupes les plus importants sont les céphalosporinases du groupe fonctionnel 1 (principalement sur le chromosome mais aussi sur les plasmides), les métallo-bêta-lactamases et les bêta-lactamases à spectre étendu.

Des mutations ponctuelles sont fréquemment observées dans les bêta-lactamases provenant d'isolats cliniques, et celles-ci confèrent souvent des profils de substrat ou d'inhibition modifiés.

Les bactéries produisent souvent plus d'une bêta-lactamase, qui peuvent se compléter dans leurs profils de substrat.

Les combinaisons d'un antibiotique bêta-lactamase sensible aux bêta-lactamases et d'un inhibiteur de bêta-lactamase sont devenues une stratégie thérapeutique très efficace, et plusieurs de ces combinaisons sont utilisées à des fins médicales. Le plus fréquemment utilisé est Augmentin, une combinaison d'amoxicilline et d'acide clavulanique Sutherland (1995), Cole (1981), Coleman et al (1989). D'autres combinaisons sont la pipéracilline et le tazobactam et l'ampicilline et le sulbactam.

## I.7. Mécanisme De Résistance Aux Antibiotiques

Les micro-organismes sont omniprésents dans la nature, aboutissant à des infections locales et systémiques et, par conséquent, les première et deuxième ligne de médicaments ne sont plus efficaces en raison d'une administration répétée (Fomnaya et al,2021)

L'utilisation accrue d'antibiotiques a rendu les micro-organismes de plus en plus résistants, garantissant ainsi leur survie face à la charge d'agents antimicrobiens administrés en continu. Les agents antimicrobiens exercent leurs effets en interférant avec une voie spécifique, tuant ou inhibant ainsi la croissance du micro-organisme cible. Par conséquent, le mécanisme de résistance déper : d principalement des voies spécifiques qui sont inhibées par les médicaments et des voies alternatives disponibles pour ces voies que les organismes peuvent modifier pour contourner et survivre (Cohen, 2000 ; OMS, 2014). Les différents mécanismes de résistance des organismes bactériens sont résumés dans la figure 10.

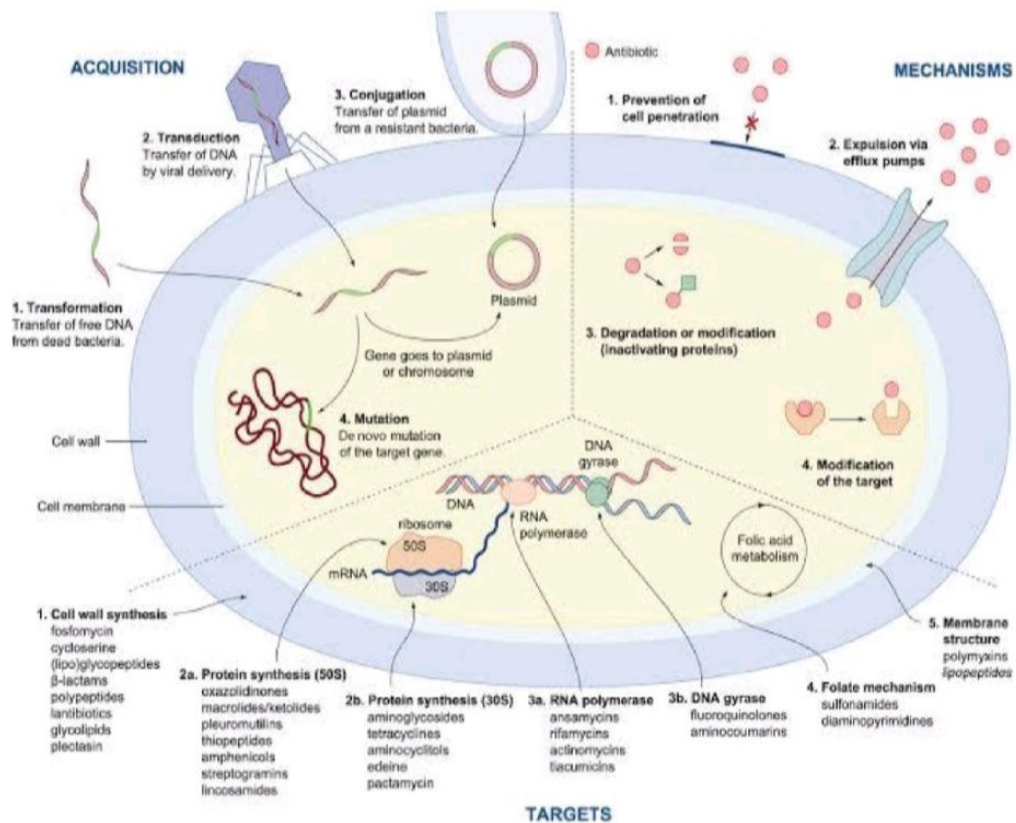


Figure 10. Mécanismes de résistance aux antibiotiques (Chellat et al., 2016).

### **I.7.1. Types De Résistance Aux Antibiotiques :**

La résistance aux antibiotiques est globalement divisée en 2 types :

#### **I.7.1.a. Résistance intrinsèque ou naturelle :**

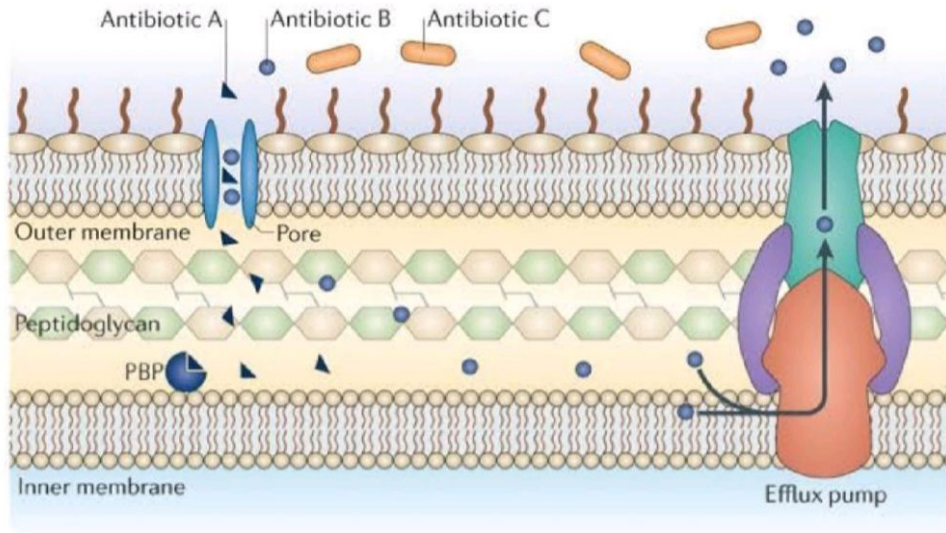
C'est ce qu'on appelle parfois la résistance passive dans laquelle certains micro-organismes ne possèdent naturellement pas de sites cibles spécifiques à certains médicaments, rendant ainsi ce médicament inefficace lorsqu'il est administré ou parfois les microbes auront une faible résistance. Perméabilité aux agents microbiens, éventuellement due à la nature chimique du médicament ou à la structure de la membrane microbienne, empêchant ainsi la pénétration du médicament dans les cellules microbiennes. La faible perméabilité membranaire de *Pseudomonas aeruginosa* est probablement la principale raison de sa résistance innée à de nombreux antimicrobiens (Fomnaya et al,2021)

D'autres exemples incluent la membrane externe des bactéries à Gram négatif, l'absence d'un système de transport d'absorption des antimicrobiens et la présence de certains gènes spécifiques par certains microbes qui facilitent la mutation (Yoneyama et Katsumata, 2006 ; Wise, 1999) La figure 11 montre un aperçu de l'effet des antibiotiques bêta-lactamines (B-lactamines) sur la protéine liant la pénicilline (PBP) (Yoneyama et Katsumata, 2006 ; Wise, 1999).

L'antibiotique A a la capacité de pénétrer dans la cellule via une protéine porine traversant la membrane pour atteindre sa cible et inhiber la synthèse du peptidoglycane.

L'antibiotique B peut également pénétrer dans la cellule via une porine mais n'a pas pu atteindre sa PBP cible à la concentration souhaitée car il est efficace éliminé par une pompe à efflux, ce qui entraîne une résistance.

Antibiotique C, en revanche, ne peut pas traverser la membrane externe, ce qui le rend incapable d'accéder à la PBP cible, conférant ainsi une résistance.



**Figure 11** . Mécanisme de résistance intrinsèque aux antibiotiques (Blair et al., 2014)

### I.7.1.b. Résistance acquise ou active :

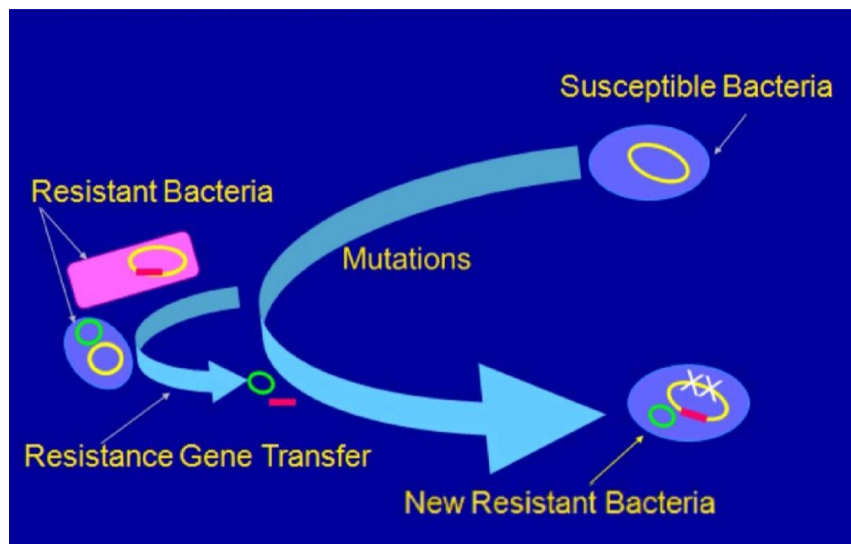
Il s'agit du mécanisme majeur de résistance aux antimicrobiens qui résulte de processus évolutifs qui ont amené les microbes à développer un mécanisme de contre-attaque contre un antimicrobien particulier ou une classe d'antimicrobiens par lequel des populations bactériennes auparavant sensibles à un antimicrobien particulier ou à une classe d'antimicrobiens deviennent résistantes.

Ce type de résistance est généralement dû à des modifications de la structure génomique de l'organisme bactérien. La résistance peut parfois être acquise par mutation et être transmise verticalement aux cellules filles. Cependant, les transferts horizontaux de gènes résistants entre souches et espèces sont plus courants. L'échange de gènes est possible par transformation, transduction ou conjugaison (Yoneyama et Katsumata, 2006 ; Langton et al., 2005.).

Les mécanismes de résistance acquise comprennent, sans s'y limiter, les moyens suivants :

- Absorption réduite de l'agent antimicrobien
- Surproduction des sites cible de l'agent antimicrobien
- La présence d'une enzyme qui inactive l'agent antimicrobien.
- La présence d'une enzyme alternative à l'enzyme inhibée par l'agent antimicrobien.
- Une mutation dans la cible de l'agent antimicrobien, qui réduit la liaison de l'agent antimicrobien.

-Modification post-transcriptionnelle ou post-traductionnelle de la cible de l'agent antimicrobien, qui réduit la liaison de l'agent antimicrobien (Fomnaya et al,2021) comme le montre la figure 12.



**Figure 12.** Emergence de la résistance acquise aux antimicrobiens (Toma et Deyno, 2015).

### I.8. Résistance Aux Antibiotiques B-Lactamines :

Les antibiotiques b-lactamines sont un groupe d'antibiotiques caractérisés par la possession d'un cycle b-lactamine. Le premier membre étant les pénicillines, Ils interfèrent avec les protéines essentielles à la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne. Le cycle B-lactame est important pour l'activité de ces antibiotiques, ce qui entraîne l'inactivation d'un ensemble de transpeptidases qui catalysent les réactions de réticulation finales de la synthèse du peptidoglycane chez les bactéries. L'efficacité de ces antibiotiques repose sur leur capacité à atteindre intacte la protéine liant la pénicilline (PBP) et sur leur capacité à se lier aux PBP (Benton et al., 2007 ; Wilke et al., 2005).

Le mécanisme de résistance des organismes bactériens aux antibiotiques B-lactamines résulte de l'hydrolyse des antibiotiques par les enzymes B-lactamases sécrétées par l'organisme bactérien ou la modification des PBP ou de la perméabilité cellulaire. Les B-lactamases constituent un groupe hétérogène d'enzymes qui sont classées de différentes manières, notamment leur spectre hydrolytique, leur sensibilité aux inhibiteurs, leur localisation génétique (plasmidique ou chromosomique) et la séquence protéique de leurs gènes ou acides aminés (D'Costa et al., 2011 ; Wilke et al., 2005 ; He et al., 2013).

## *Synthèse bibliographique*

---

La résistance médiée par les enzymes B-lactame résulte de l'activité des B- lactamases, des enzymes produites par les bactéries Gram-positives et Gram-négatives qui hydrolysent l'amide B-lactame (Bush, 2018).

# Chapitre II

## **Matériels et méthodes**

### II.1. Collection des données

Nous avons collecté des données de séquences d'ADN et de protéines des bêta-lactamases (annexe 01) à partir de la base de données publique NCBI (National Center for Biotechnology Information). Tout d'abord, nous avons identifié les gènes et les protéines d'intérêt en utilisant des mots-clés spécifiques tels que bactéries, bêta-lactamases, ADN, protéines ... etc. Ensuite, nous avons utilisé les outils de recherche du NCBI (Figure 13), notamment NCBI protein et DNA, pour extraire les séquences pertinentes. Les données ont été téléchargées sous forme de fichiers FASTA, qui sont compatibles avec les logiciels de bioinformatique utilisés pour nos analyses ultérieures. Nous avons veillé à vérifier la qualité et la pertinence des séquences en examinant les sources complémentaires. Cette méthodologie nous a permis d'obtenir des données précises et fiables pour notre étude.

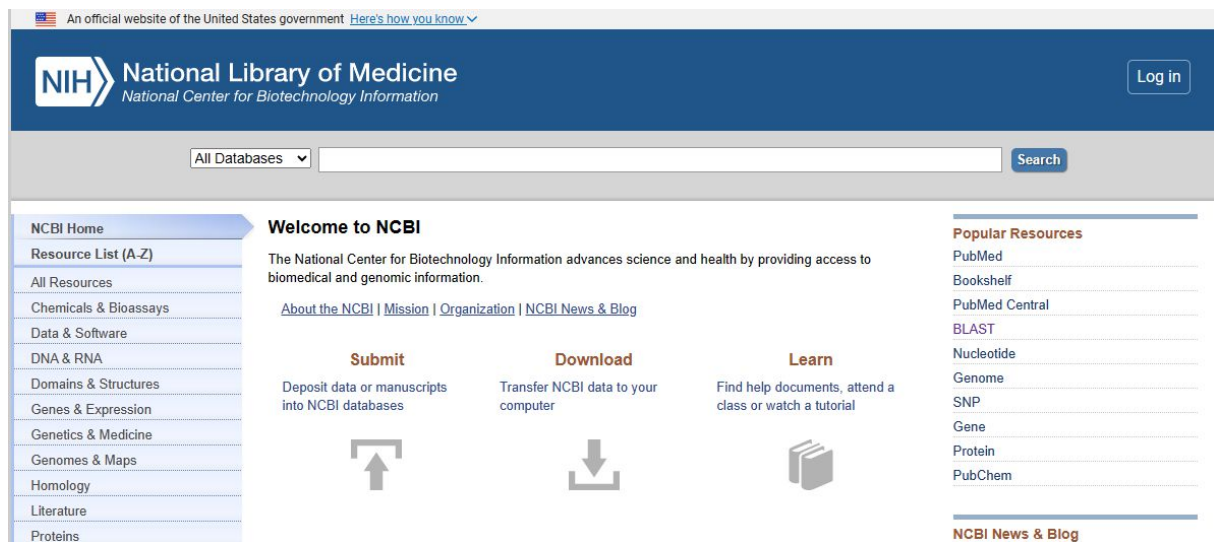


Figure 13. Interface de la base de données NCBI

### II.2. Analyse Bioinformatique des Séquences : Alignement, Séquence Consensus et Étude Phylogénétique

#### II.2.1. Multiple sequence alignment by Florence Corpet (Mult Alin)

L'outil Multalign a été utilisé pour générer une séquence consensus à partir des séquences protéiques des bêta-lactamases. Multalign permet d'aligner plusieurs séquences simultanément, facilitant ainsi l'identification des régions conservées et variables parmi les séquences analysées. En alignant ces séquences, nous avons pu détecter les motifs et résidus conservés qui sont cruciaux pour la fonction enzymatique des bêta-lactamases. L'objectif de

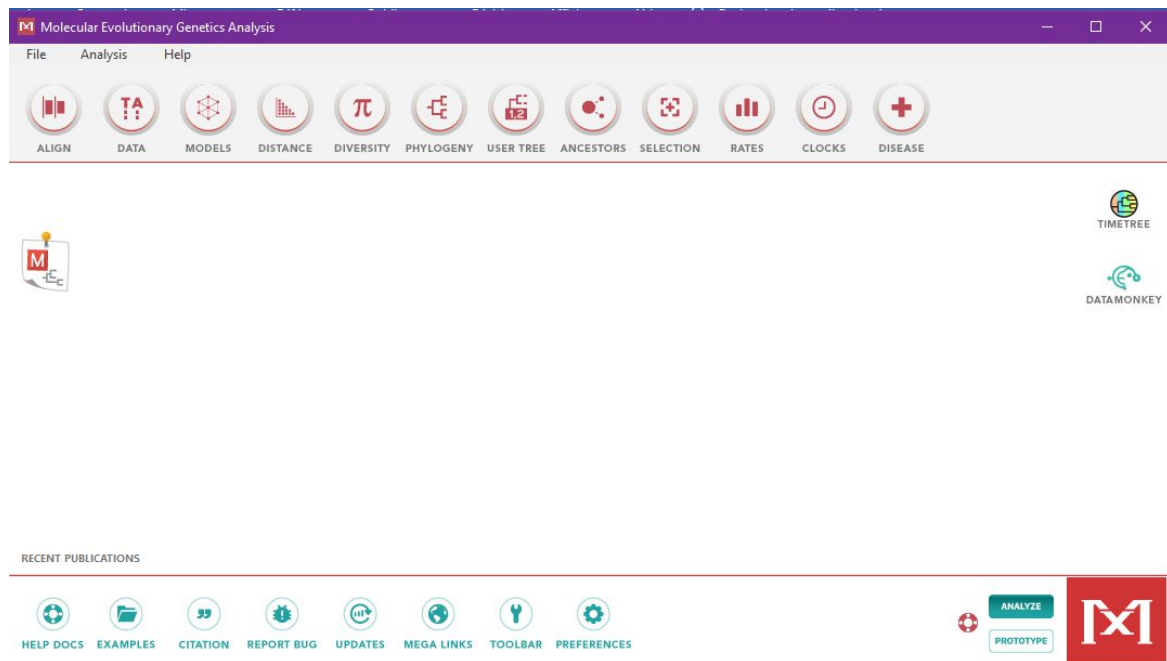
cette étape était de créer une séquence consensus qui représente les caractéristiques essentielles partagées par toutes les bêta-lactamases étudiées, fournissant ainsi une base pour les analyses fonctionnelles et structurales ultérieures. La base de données "Multiple sequence alignment by Florence Corpet" (Figure 14) fait référence à un algorithme développé par Florence Corpet pour effectuer l'alignement multiple de séquences biologiques, que ce soit pour des séquences de protéines ou d'acides nucléiques.



**Figure 14.** Interface de l'outil Multalin

### II.2.2. Etude phylogénique

Pour l'analyse phylogénétique des séquences protéiques des bêta-lactamases, nous avons utilisé le logiciel MEGA (Molecular Evolutionary Genetics Analysis) (Figure 15) et l'algorithme d'alignement MUSCLE (Multiple Sequence Comparison by Log-Expectation). Tout d'abord, les séquences protéiques ont été alignées avec précision à l'aide de MUSCLE, qui est reconnu pour sa rapidité et son efficacité dans le traitement des alignements multiples de séquences. Cet alignement a permis de maximiser les correspondances entre les résidus homologues et de minimiser les insertions et délétions erronées. Ensuite, l'alignement résultant a été importé dans MEGA pour la construction des arbres phylogénétiques. En utilisant la méthode Neighbor-Joining, nous avons généré des arbres phylogénétiques qui illustrent les relations évolutives entre les différentes bêta-lactamases. Cette analyse phylogénétique a pour objectif de comprendre la diversification des bêta-lactamases et d'identifier les clades majeurs, ce qui peut fournir des informations précieuses sur l'évolution de la résistance aux antibiotiques.



**Figure 15.** L'interface du logiciel Mega (version 11).

### II.3. Analyse protéique

Nous avons procédé à une analyse structurale de quelques protéines bêta-lactamases collectées. Cette étape est cruciale car elle permet de comprendre les mécanismes moléculaires sous-jacents à la fonction enzymatique des bêta-lactamases. Cette analyse structurale aide à élucider les variations structurales entre les bêta-lactamases de différentes classes, ce qui peut expliquer leurs différences en termes de spécificité de substrat.

#### II.3.1. Détection du peptide signal

La détection du peptide signal des bêta-lactamases est une étape clé pour comprendre leur mécanisme de sécrétion et leur localisation subcellulaire. Les peptides signal sont de courtes séquences d'acides aminés situées à l'extrémité N-terminale des protéines, jouant un rôle crucial dans leur transport à travers les membranes cellulaires. Pour identifier ces peptides signal dans les séquences des bêta-lactamases, nous avons utilisé l'outil spécialisé SignalP 4.1 (Figure 16). Cette analyse nous a permis de prédire la présence et la position des peptides signal, confirmant ainsi que les bêta-lactamases sont dirigées vers le système de sécrétion de la cellule.

## SignalP - 4.1

### Signal peptide and cleavage sites in gram+, gram- and eukaryotic amino acid sequences

SignalP 4.1 server predicts the presence and location of signal peptide cleavage sites in amino acid sequences from different organisms: Gram-positive prokaryotes, Gram-negative prokaryotes, and eukaryotes. The method incorporates a prediction of cleavage sites and a signal peptide/non-signal peptide prediction based on a combination of several artificial neural networks.

A book chapter on SignalP 4.1 has been published:

#### Predicting Secretory Proteins with SignalP

Henrik Nielsen

In Kihara, D (ed): *Protein Function Prediction* (Methods in Molecular Biology vol. 1611) pp. 59-73, Springer 2017.

doi: [10.1007/978-1-4939-7015-5\\_6](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7015-5_6)

PMID: [28451972](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28451972/)

**NOTE (added May 2018):** Remember, the presence or absence of a signal peptide is *not* the whole story about the localization of a protein!

If you want to find out more about the sorting of your eukaryotic proteins, try the protein subcellular localization predictor [DeepLoc](#).

Figure 16. L'interface de SignalP- 4.1

## II.3.2. Les domaine transmembranaire

La détection des domaines transmembranaires des bêtalactamases nous a permis de comprendre leur intégration et leur fonction au sein des membranes cellulaires. Les domaines transmembranaires sont des segments hydrophobes de la protéine qui traversent la membrane lipidique, permettant à la protéine de s'ancrer et de fonctionner dans cet environnement. Pour identifier ces domaines dans les séquences des bêtalactamases, nous avons utilisé l'outil DAS de TMHMM « Transmembrane Prediction Server » (Figure 17). Cette analyse nous a permis de prédire la présence (ou non) et la localisation des segments transmembranaires, fournissant des informations cruciales sur l'orientation et la topologie des bêtalactamases dans la membrane.

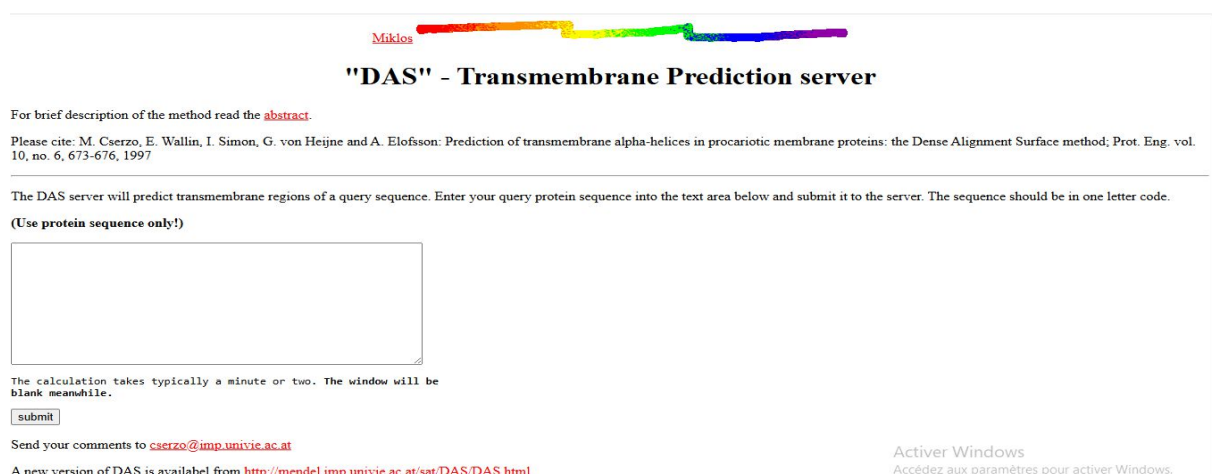


Figure 17. L'interface de DAS

### II.3.3. Les domaines protéiques importants des bêta-lactamases

Nous avons identifiées les domaines fonctionnels importants des bêta-lactamases pour comprendre leur mécanisme d'action et leur rôle dans la résistance aux antibiotiques. Pour cette analyse, nous avons utilisé l'outil Prosite (Figure 18), une base de données et un outil de recherche spécialisés dans la détection de motifs et de domaines conservés au sein des séquences protéiques. En soumettant les séquences FASTA des bêta-lactamases à Prosite, nous avons pu identifier des motifs spécifiques et des domaines fonctionnels clés, tels que les sites de liaison aux substrats, les sites catalytiques et les motifs structuraux caractéristiques des différentes bêta-lactamases collectés.

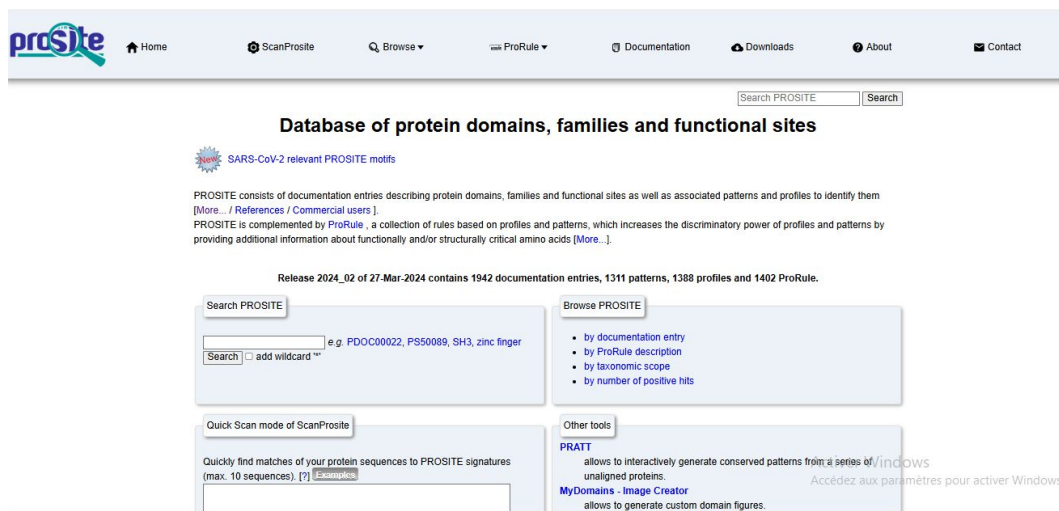
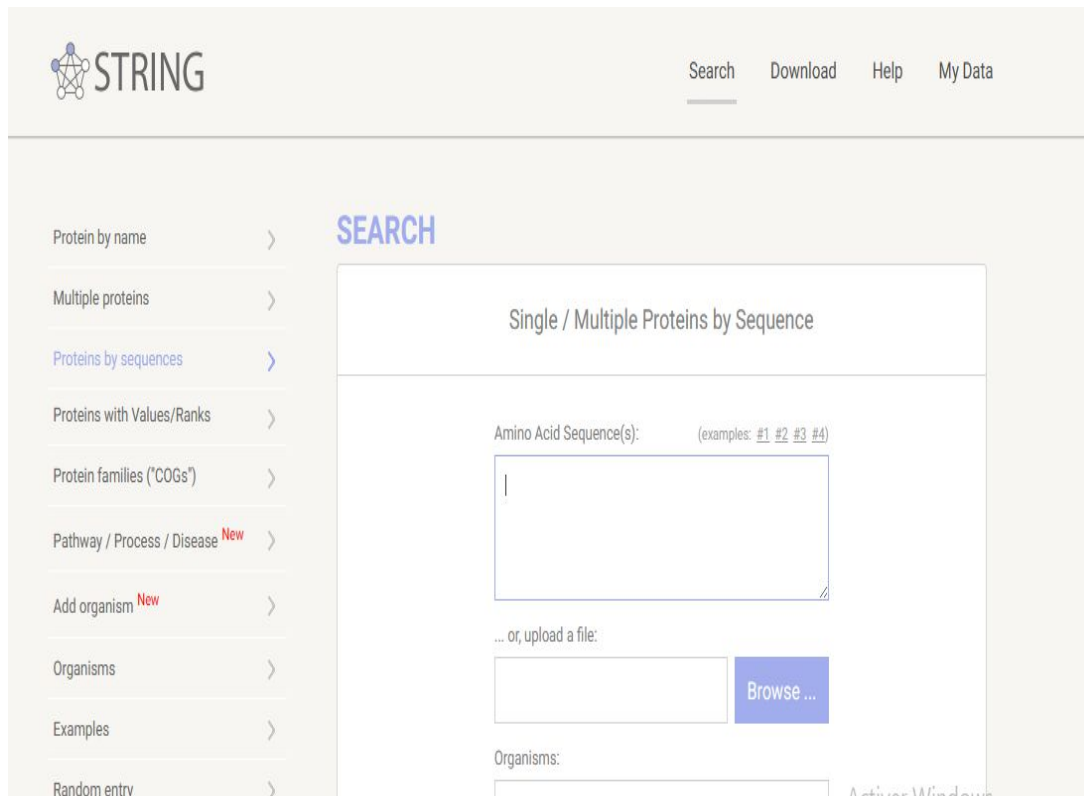


Figure 18. L'interface Prosite (Identification des domaines importants).

### II.3.4. Etude de réseau d'interactions protéine-protéine

L'analyse des interactions protéine-protéine à l'aide de l'outil STRING revêt une importance cruciale pour comprendre les réseaux biologiques dans lesquels les bêta-lactamases sont impliquées. STRING (Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins) (Figure 19) est une base de données et une plateforme bioinformatique qui intègre des informations sur les interactions physiques et fonctionnelles entre les protéines, dérivées de diverses sources expérimentales et prédictives. En utilisant les séquences protéiques des bêta-lactamases comme entrée dans STRING, nous avons pu explorer les protéines avec lesquelles elles interagissent directement ou indirectement. Cette analyse nous a permis d'identifier les partenaires protéiques potentiels impliqués dans des voies métaboliques

communes, des complexes enzymatiques ou des processus de régulation cellulaire associés aux bêta-lactamases.



**Figure19.** L'interface de STRING

## Chapitre III

# **Résultats et discussion**

### III.1. Phylogénie

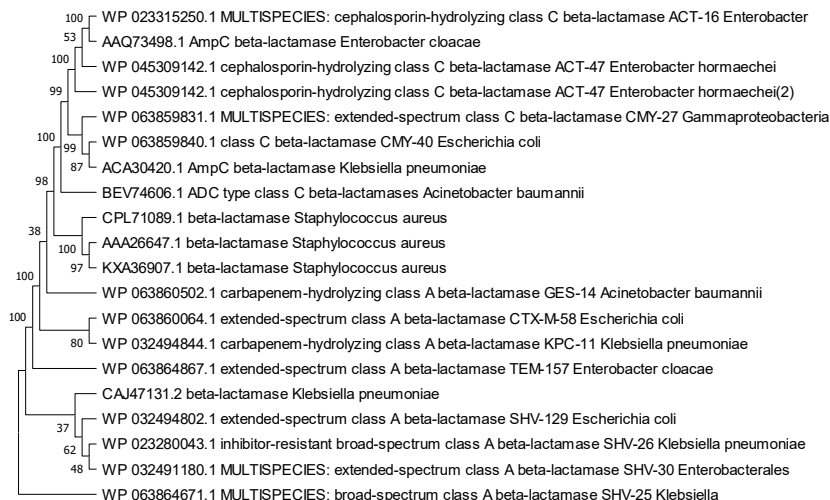
Trois arbres phylogénétiques ont été réalisés à partir des séquences d'ADN (figure 20) et protéiques (figure 21) des bêta-lactamases, ainsi que des séquences 16S des bactéries à partir desquelles ces séquences ont été collectées (figure 22), à savoir : *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii* et *Staphylococcus aureus*.

L'analyse évolutive a été déduite en utilisant la méthode Neighbor-Joining (Saitou et Nei, 1987). Les arbres comprennent l'ensemble des séquences. Les distances évolutives ont été calculées en utilisant la méthode du composite maximum de vraisemblance et sont en unités du nombre de substitutions de base par site ( Tamura et *al.*, 2004).

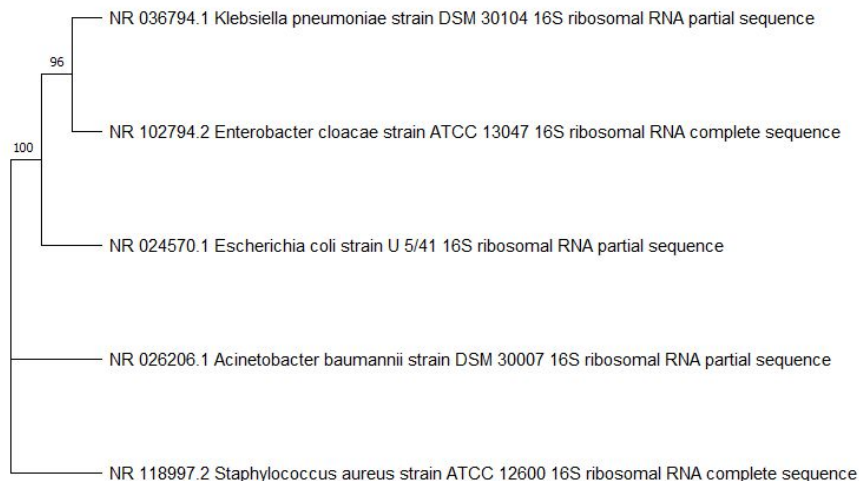
A cette méthode, nous avons associé un test de robustesse qui est le Bootstrap, qui permet de mesurer si les propositions obtenus à partir de la méthode Neighbor-Joining sont solide ou pas. La robustesse est testée à un taux de Bootstrap de 100 réplicats. Les valeurs supérieures à 70 sont considérées comme solide.



**Figure 20.** Arbre phylogénétique basé sur les séquences d'ADN qui code pour les bêta-lactamases montrant les liens de parenté entre eux, selon la topologie de Neighbor-Joining. La longueur des branches indique le nombre de substitution par position de nucléotide (Philippon et al,2016 ; Bush et al, 1995)



**Figure 21.** Arbre phylogénétique basé sur les séquences protéiques des bêta-lactamases montrant les liens de parenté entre eux, selon la topologie de Neighbor-Joining. La longueur des branches indique le nombre de substitution par position de nucléotide (Philippon et al,2016 ; Bush et al, 1995)



**Figure 12.** Arbre phylogénétique basé sur les séquences 16s des souches bactériennes montrant les liens de parenté entre eux, selon la topologie de Neighbor-Joining. La longueur des branches indique le nombre de substitution par position de nucléotide( Philippon et al,2016 ; Bush et al, 1995)

L'étude phylogénétique que nous avons menée sur les séquences d'ADN et de protéine des bêtalactamases des classes A et C des souches bactériennes étudiées a révélé des résultats significatifs. Les analyses montrent que les bêtalactamases appartenant à la même classe sont phylogénétiquement proches les unes des autres, ce qui suggère une conservation évolutive au sein des classes fonctionnelles de ces enzymes. De plus, les bêtalactamases issues de la même espèce bactérienne présentent également une proximité marquée, indiquant une probable évolution parallèle et une adaptation spécifique aux espèces hôtes (Philipponet *al*, 2016).

En approfondissant l'analyse, nous avons constaté une proximité phylogénétique notable entre les bêtalactamases des enterobactéries (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Enterobacter cloacae*), ce qui corrèle étroitement avec les résultats obtenus à partir de l'arbre phylogénétique basé sur le gène 16S rRNA. Cette corrélation renforce l'idée d'une origine évolutive commune et d'une divergence adaptative au sein des *Enterobacteriaceae*. Ces observations suggèrent que, bien que la pression de sélection exercée par l'environnement et les facteurs cliniques puisse conduire à une diversification des bêtalactamases, les empreintes phylogénétiques profondes reflètent les relations taxonomiques et évolutives fondamentales des bactéries hôtes (Sanders et Sanders, 1983).

### III.2.1. Caractérisation structurale et fonctionnelle

Nous avons effectué également un alignement multiple des séquences protéiques de toutes les bêtalactamases (Philipponet *al*, 2016). Cette analyse nous a permis de dégager la séquence consensus, et de révéler les résidus d'acides aminés qui sont conservés entre la majorité des séquences, ainsi que d'autres qui sont hautement conservés. Parmi ces acides aminés, l'AA leucine (L) est conservé dans la majorité des séquences, tandis que certains autres, comme l'acide glutamique (E) et la leucine (L), sont hautement conservés.

La conservation de certains acides aminés suggère leur importance cruciale pour la structure et la fonction des bêtalactamases (Bush et *al*, 1995). Les acides aminés hautement conservés, tels que E et L, peuvent jouer un rôle clé dans la stabilité structurale de l'enzyme ou dans la catalyse de la réaction enzymatique de dégradation des antibiotiques  $\beta$ -lactamines. La conservation de la leucine (L) dans la majorité des séquences souligne également son importance potentielle dans le maintien de l'intégrité fonctionnelle des bêtalactamases.

Cette conservation des acides aminés à travers différentes espèces et classes de bêtalactamases peut également indiquer une pression de sélection positive agissant sur ces résidus, favorisant leur maintien au cours de l'évolution (Philippon et *al*, 2016)

## Résultats et discussion

. Cela peut être dû à leur rôle indispensable dans l'activité enzymatique ou dans l'interaction avec les substrats et les inhibiteurs.

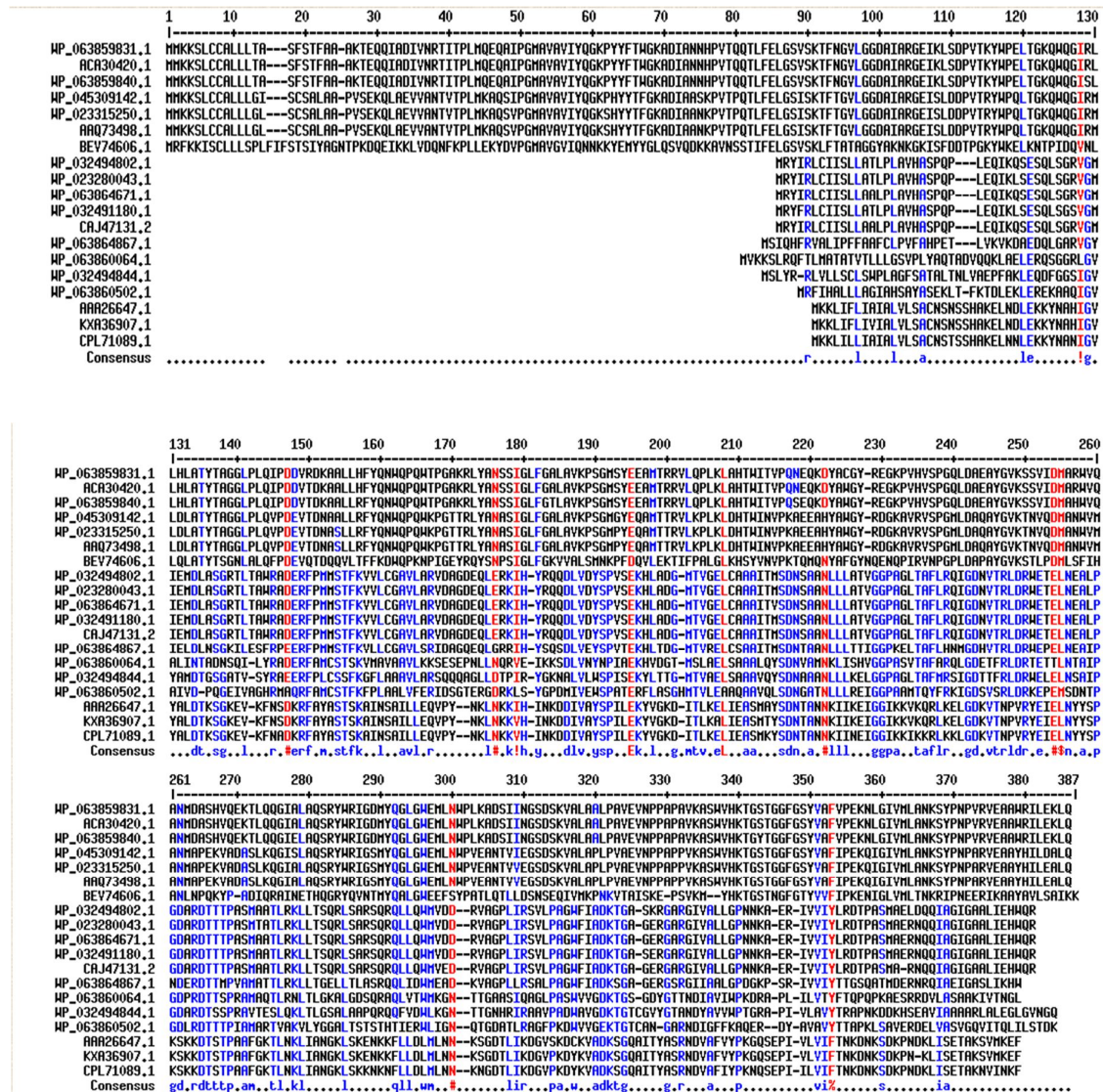
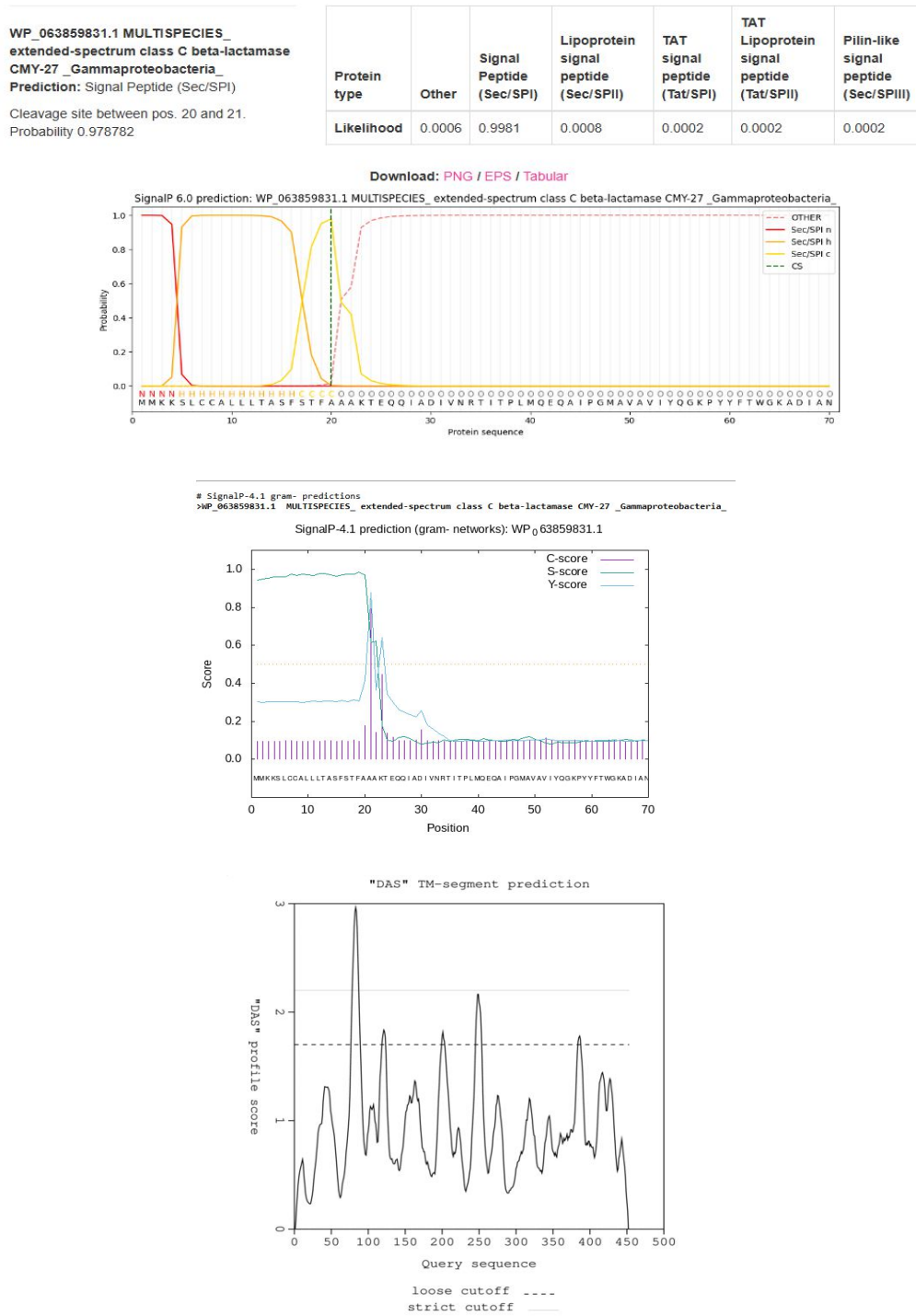


Figure 23. Résultat de l'alignement multiples des séquences protéiques et consensus

### III.2.2. Peptide signal et domaine transmembranaire

#### III.2.2.1. Bétalactamases Classe C :



**Figure 24.** Caractérisation du peptide signal et des domaines transmembranaire de la bétalactamase de classe C d'E.coli.

## Résultats et discussion

La caractérisation protéique des bêta-lactamases de classe C de la bactérie *E.coli* a révélé la présence d'un peptide signal et de cinq domaines transmembranaires. Le peptide signal, typiquement situé à l'extrémité N-terminale de la protéine, joue un rôle crucial dans le ciblage et le transport de la protéine vers la membrane plasmique ou les membranes intracellulaires (Philippon *et al*,2016)

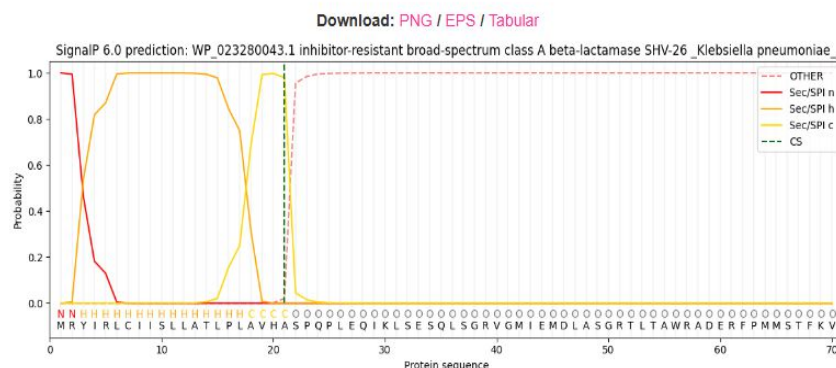
. Cette observation suggère que les bêta-lactamases de classe C sont synthétisées dans le cytoplasme et dirigées vers la membrane, où elles exercent leur activité enzymatique.

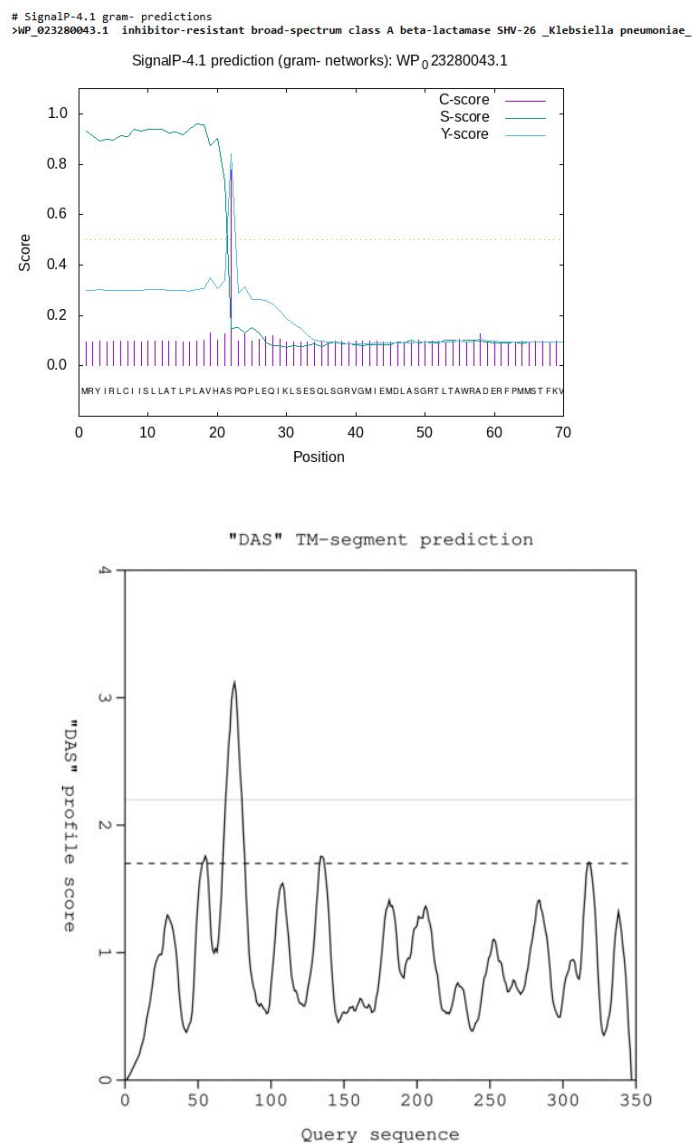
La présence de cinq domaines transmembranaires indique que ces enzymes sont fortement intégrées dans la membrane. Cette caractéristique est cohérente avec leur rôle dans l'hydrolyse des antibiotiques bêta-lactamines, car une localisation membranaire permettrait un accès rapide et efficace aux substrats présents dans l'environnement périplasmique ou extracellulaire (Bush *et al*, 1995).

De plus, les multiples domaines transmembranaires pourraient être impliqués dans la stabilisation de la protéine au sein de la bicouche lipidique, facilitant ainsi la formation d'un site actif optimal pour l'interaction avec les antibiotiques. Ces résultats concordent avec les connaissances actuelles sur la structure et la fonction des bêta-lactamases de classe C.

### III.2.2.2. Bêta-lactamases Classe A

WP_023280043.1 inhibitor-resistant broad-spectrum class A beta-lactamase SHV-26 _Klebsiella pneumoniae_ Prediction: Signal Peptide (Sec/SPI)  Cleavage site between pos. 21 and 22. Probability 0.979813	Protein type	Other	Signal Peptide (Sec/SPI)	Lipoprotein signal peptide (Sec/SPII)	TAT signal peptide (Tat/SPI)	TAT Lipoprotein signal peptide (Tat/SPII)	Pilin-like signal peptide (Sec/SPIII)
	Likelihood	0.0003	0.999	0.0002	0.0002	0.0002	0.0001





**Figure 25.** Caractérisation du peptide signal et des domaines transmembranaire de la bêta-lactamase de classe A de *Klebsiella pneumoniae*.

La caractérisation protéique des bêta-lactamases de classe A de *Klebsiella pneumoniae* a révélé aussi la présence d'un peptide signal et d'un grand domaine transmembranaire. Ce résultat suggère que ces enzymes de classe A sont également synthétisées dans le cytoplasme et dirigées vers les membranes cellulaires pour interagir avec leur substrat.

Le grand domaine transmembranaire identifié dans la bêta-lactamase de classe A de *K. pneumoniae* indique une forte intégration dans la membrane cellulaire (Philippon et al, 2016).

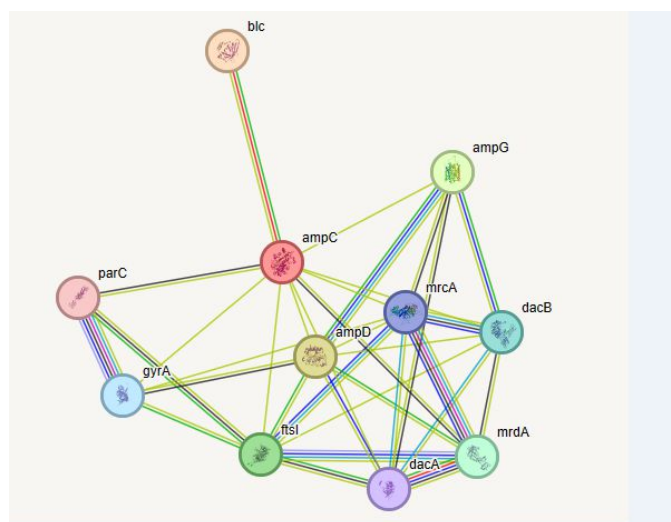
Ce domaine transmembranaire unique, en comparaison avec les multiples domaines trouvés dans les bêtalactamases de classe C, peut refléter une variation structurale spécifique à cette classe d'enzyme, adaptée à ses besoins fonctionnels particuliers. Cette intégration profonde dans la membrane pourrait jouer un rôle dans la stabilisation de la protéine et la formation d'un site actif optimisé pour l'interaction avec les antibiotiques bêta-lactamines.

La localisation membranaire facilitée par le peptide signal et le domaine transmembranaire est essentielle pour l'efficacité des bêtalactamases de classe A dans la neutralisation des antibiotiques (Bush et *al*, 1995)

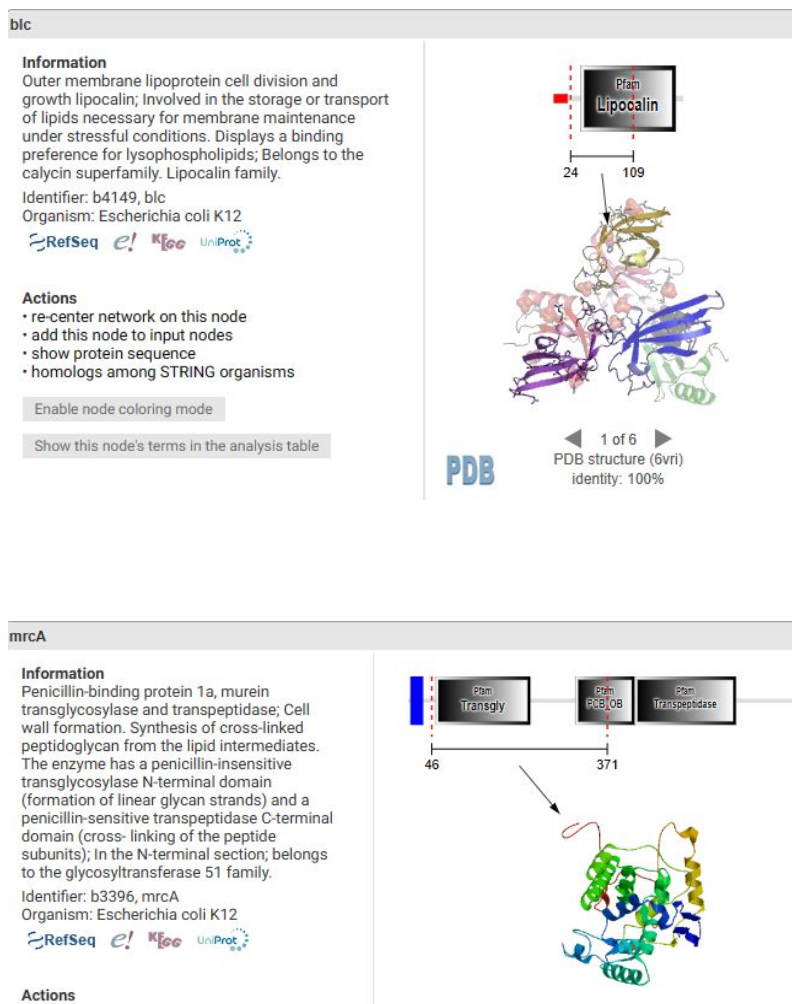
Ces enzymes, étant intégrées dans la membrane, sont idéalement positionnées pour hydrolyser rapidement les antibiotiques présents dans l'environnement périplasmique ou extracellulaire, conférant ainsi une protection efficace aux bactéries contre les effets bactéricides des bêta-lactamines.

### III.2.3. Profil d'interactions protéine-protéines (les interactants)

#### III.2.3.1. Bêtalactamases Classe C



**Figure 26.** Profil d'interactions de la bêtalactamase de classe C d'E.coli



**Figure 27.** deux interactants blc et mrcA de la bêta-lactamase classe C d'E.coli

Blc est une lipoprotéine de la membrane externe impliquée dans la division cellulaire et qui joue un rôle crucial dans la structure et la fonction de la membrane externe des bactéries Gram-négatives. L'interaction entre la bêta-lactamase de classe C d'*E. coli* et cette lipoprotéine peut être expliquée par :

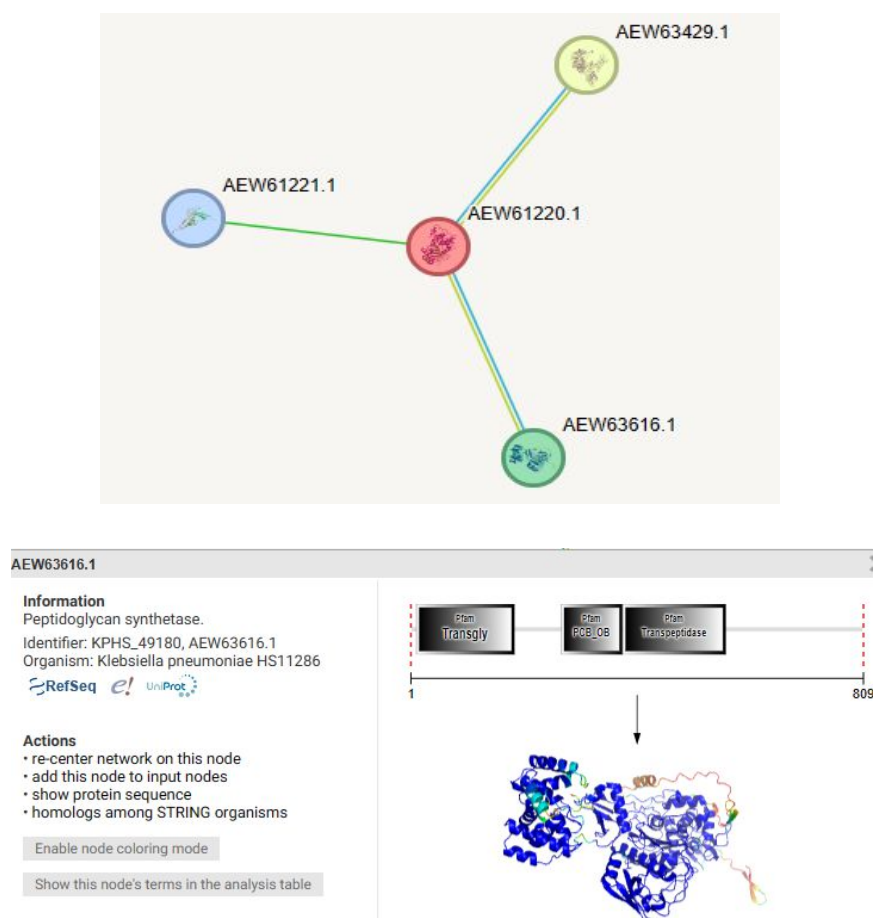
**La Protection contre les antibiotiques :** La bêta-lactamase hydrolyse les bêta-lactamines, empêchant leur action inhibitrice sur les PBP et maintenant ainsi la stabilité de la paroi cellulaire et de la membrane externe

**Effets indirects sur la fonction des lipoprotéines :** En protégeant les PBP et en assurant l'intégrité de la paroi cellulaire, la bêta-lactamase contribue indirectement au bon fonctionnement des lipoprotéines impliquées dans la division cellulaire.

**Proximité spatiale et interactions potentielles :** La localisation commune dans la membrane périplasmique pourrait faciliter des interactions physiques ou allostériques entre la bêta-lactamase et les lipoprotéines de la membrane externe (Fisher et al ,2005).

La *mrcA* est une protéine de liaison à la pénicilline 1a (PBP1a), une transglycosylase et une transpeptidase. L'interaction entre cette bêta-lactamase et des enzymes comme la PBP1a, la muréine transglycosylase et la transpeptidase s'explique principalement par la nature des substrats partagés et les effets indirects sur la biosynthèse du peptidoglycane. Les bêta-lactamases protègent les enzymes essentielles de la synthèse de la paroi cellulaire en hydrolysant les antibiotiques bêta-lactamines, permettant ainsi à ces enzymes de continuer leur fonction vitale pour la survie bactérienne.

### III.2.3.2. Bêtalactamases Classe A



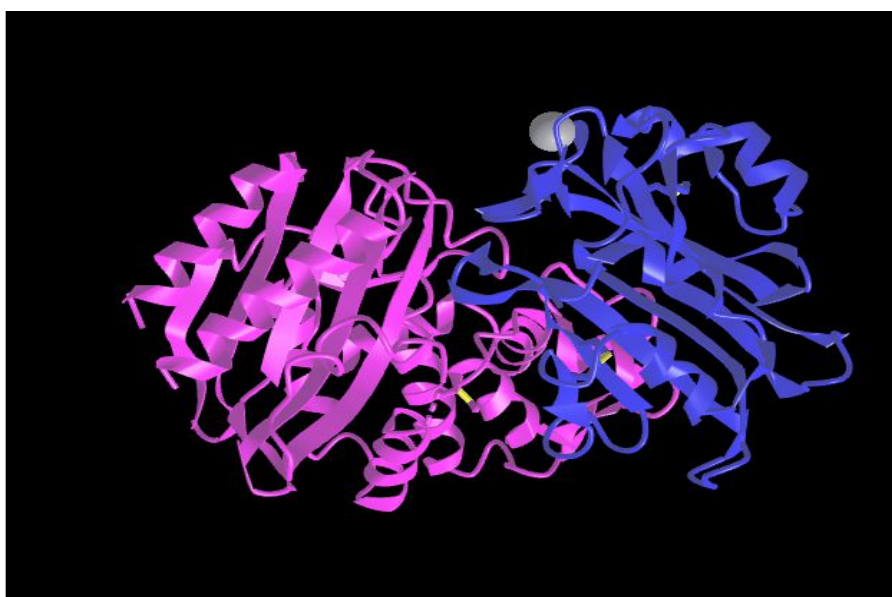
**Figure 28.** Profil d'interactions de la bêtalactamase de classe A de *Klebsiella pneumoniae* et description de l'interactant AEW63616.1

Il existe une interaction directe avec cette enzyme de classe A et la peptidoglycane synthase qui est une enzyme clés dans la biosynthèse du peptidoglycane, un composant essentiel de la paroi cellulaire des bactéries. Elles incluent des enzymes comme les transglycosylases et les transpeptidases qui allongent et réticulent les chaînes de glycanes et de peptides dans le peptidoglycane. L'interaction peut être expliquée par une interaction synergique pour la stabilisation de l'activité enzymatique ou influencer la conformation des enzymes impliquées dans la biosynthèse du peptidoglycane ( Sanders et Sanders,1983).

Cette interaction peut être expliquée aussi par une régulation allostérique, les bêta-lactamases pourraient interagir de manière allostérique avec les peptidoglycanes synthases. Une telle interaction pourrait moduler l'activité enzymatique des peptidoglycanes synthases, augmentant ou diminuant leur efficacité en réponse aux conditions environnementales ou aux niveaux d'antibiotiques (Philippon et *al*,2016)

D'après ces résultats de l'étude des interactants, on conclut que la diversité des mécanismes d'action biochimiques des différentes classes de bêta-lactamases peut être expliquée par une combinaison de pressions sélectives dues aux antibiotiques, de diversité génétique, de transfert horizontal de gènes, d'adaptations spécifiques aux environnements et d'évolutions convergentes et divergentes (Philippon et *al*,2016 ; Bush et *al*, 1995)

Ces processus évolutifs permettent aux bactéries de développer et de maintenir une gamme variée de mécanismes de résistance, augmentant ainsi leur capacité à survivre dans des environnements riches en antibiotiques (Sanders et Sanders,1983)





**Figure 29.** les structures en 3D de la protéine bêta-lactamase de classe C d'*E. coli* et de la protéine bêta-lactamase classe A de *Klebsiella pneumoniae*

# **Conclusion et perspectives**

### Conclusion et perspectives

En conclusion, notre étude sur la résistance aux bêtalactamines à travers l'enzyme bêtalactamase a révélé des trajectoires évolutives distinctes pour les classes A et C chez différentes bactéries. L'analyse phylogénétique a montré que les bêtalactamases de la même famille sont étroitement liées et qu'il existe une proximité évolutive entre les bactéries du même genre. La cartographie des protéines a permis d'identifier une séquence consensus, mettant en évidence une certaine conservation de certains acides aminés. Sur le plan structural, bien que les deux classes de bêtalactamases possèdent des peptides signal et des domaines transmembranaires, des différences notables existent dans leur organisation structurale. Ces résultats suggèrent une évolution convergente des bêtalactamases en réponse à des pressions sélectives similaires, tout en conservant des adaptations spécifiques à chaque genre bactérien. En perspective, cette étude ouvre plusieurs avenues de recherche. Tout d'abord, une exploration plus approfondie des mécanismes moléculaires sous-jacents aux différences structurales entre les classes A et C de bêtalactamases pourrait fournir des insights précieux pour le développement de nouveaux inhibiteurs spécifiques. De plus, l'analyse des interactions entre ces enzymes et différents antibiotiques pourrait aider à mieux comprendre les bases de la résistance aux bêtalactamines et à identifier des stratégies pour contrer cette résistance. Enfin, une étude comparative des bêtalactamases dans d'autres genres bactériens pourrait révéler des modèles évolutifs communs ou uniques, enrichissant notre compréhension de l'évolution des résistances aux antibiotiques dans différents environnements microbiens.

# **REFERNCES BIBIOGRAPHIQUES**

## REFERNCES BIBIOGRAPHIQUES

---

- 1\_Jed F. Fisher, Samy O. Meroueh, and Shahriar Mobashery, 2005, Bacterial Resistance to Beta -Lactam Antibiotics: Compelling Opportunism, Compelling Opportunity
- 2\_Sobhan Ghafourian, Nourkhoda Sadeghifard, Sara Soheili, Zamberi Sekawi,2005, Extended Spectrum Beta-lactamases: Definition, Classification and Epidemiology
- 3\_Karen Bush, George A. Jacoby, And Antone A. Medeiros,1995, A Functional Classification Scheme for b-Lactamases and Its Correlation with Molecular Structure
- 4\_David M. Livermore, 1998 , Beta -Lactamase-mediated resistance and opportunities for its control
- 5\_Yvon MICHEL-BRIAND ,2007, Resistance to the latest Beta-lactams : mechanisms of acquisition and spread of resistance in Enterobacteriaceae
- 6\_Alain Philippon,a Patrick Slama,b Paul Dény,c Roger Labiad,2016, A Structure-Based Classification of Class A -Lactamases, a Broadly Diverse Family of Enzymes
- 7\_Christine C. Sanders and W. Eugene Sanders, Jr,1983, Emergence of Resistance During Therapy with the Newer ~-Lactam Antibiotics: Role of Inducible ~-Lactamases and Implications for the Future
- 8\_Zouhair El Allali ,Yahya Cherrah, Youssef Moutaouakkil, Samira Serragui Bacteries ,2023, Multiresistantes : Nouvelles Perspectives Dans La Prise En Charge Therapeutique De Enterococcus Faecium, Staphylococcus Aureus Et Klebsiella Pneumoniae
- 9\_D.MOHAMMEDI, 2015, Classification et mode d'action des antibiotiques
- 10\_Hayllavala Fomnya Joseph,Saidu Ibrahim Ngulde ,Kasabu Ahmed Amshi , Garleya Résistance Antibiotiques :Classifications et Mécanismes de ;2021, Bilbong
- 11\_Wright GD (2005). Résistance bactérienne aux antibiotiques : dégradation et modification enzymatiques. Examens avancés de l'administration de médicaments. 57(10):1451-1470.
- 12\_Franceschi F., Kanyo Z., Sherer EC et Sutcliffe J. (2004). Résistance aux macrolides du point de vue des ribosomes. Cibles médicamenteuses actuelles- Troubles infecieux. 4(3):177-191.
- 13\_Toma A. et Deyno S. (2015). Aperçu des mécanismes antibactériens résistance. Int. J. Rés. Pharma. Biosci. 2(1):27-36.
- 14\_Van-Hoek AHAM, Mevius D., Guerra B., Mullany P., Roberts AP & Aarts HJM (2011). Gènes acquis de résistance aux antibiotiques : un aperçu. Devant.Microbiol. 2:203.

## REFERNCES BIBIOGRAPHIQUES

---

- 15\_ Walsh C. (2003). Antibiotiques : Actions, Origines, Résistance. 1ère éd. ASM Press, Washington, DC. Pp. 345.
- 16\_ Adzitey F. (2015). Classes d'antibiotiques et sensibilité aux antibiotiques des isolats bactériens provenant de volailles sélectionnées ; une mini revue. *Vétérinaire mondial*. J.5(3):36-41.
- 17\_ Christine K.-C. (2016). Classification des antibiotiques et mécanismes d'action. MBCHB, MmedPaeds. <https://docplayer.net/amp/47164678>.
- 18\_ Talaro KP et Échecs B. (2008). Fondements en microbiologie. 8e éd. McGraw Hill, New York. ISBN978-0073375298.
- \_19 Madigan MT et Martinko JM (2006). *Biologie Brock des micro-organismes*. 11e éd. Pearson Prentice Hall Inc. ISBN 978-0131443297.
- \_20 Calderón CB et Sabundayo BP (2007). Classifications antimicrobiennes: Médicaments contre les insectes. Dans : Schwalbe R, Steele-Moore L & Goodwin AC (éd.).
- \_21 D'Costa VM, King CE, Kalan L., Morar M., Sung WWL, Schwarz C., Froese D., Zazula G., Calmels F., Debruyne R., Golding GB, Poinar HN et Wright GD (2011). La résistance aux antibiotiques est ancienne.
- 22 \_ Sobhan Ghafourian, Nourkhoda Sadeghifard, Sara Soheili, Zambari Sekawi , 2015 , Extended Spectrum Beta-lactamases: Definition, Classification and Epidemiology
- 23\_ Frank U. et Tacconelli E. (2012). Le guide Daschner sur l'antibiothérapie en milieu hospitalier. Normes européennes. Disponible en ligne sur: <http://www.springer.com/978-3-642-18401-7>. 300p.
- 24\_ Barry G. Hall and Miriam Barlow, 2005, Revised Ambler classification of b-lactamases ,
- 25\_ Blair JMA, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO et Piddock LJ V. (2014). Mécanismes moléculaires de la résistance aux antibiotiques. *Nat. Tour. Microbiol.* 13(1):42-51.
- 26\_ Wilke MS, Lovering AL et Strynadka NC (2005). Résistance aux antibiotiques bêta-lactamines: une perspective structurelle actuelle. *Curr. Avis. Microbiol.* 8(5):525-533.
- 27\_ He M., Miyajima F., Roberts P., Ellison L., Pickard DJ, Martin MJ, Connor TR, Harris SR, Fairley D., Bamford KB D'Arc S., Brazier

## REFERNCES BIBIOGRAPHIQUES

---

28\_ <http://unt-ori2.crihan.fr>

# **Les Annexes**

***Les sequences fasta ADN des souches bacteriennes***

>NG\_048822.1 Escherichia coli blaCMY gene for extended-spectrum class C beta-lactamase CMY-27, complete CDS

```
ATGATGAAAAAATCGTTATGCTGCGCTCTGCTGCTGACAGCCTCTTTCTCCACATTT
GCTGCCGCAAAAACAGAACAACAGATTGCCGATATCGTTAATCGCACCATCACCC
CGTTGATGCAGGAGCAGGCTATTCCGGGTATGGCCGTTGCCGTTATCTACCAGGGA
AAACCCTATTATTTACCTGGGGTAAAGCCGATATCGCCAATAACCACCCAGTCAC
GCAGCAAACGCTGTTTGAGCTAGGATCGGTTAGTAAGACGTTTAAACGGCGTGTTG
GGCGGCGATGCTATCGCCCGCGGCGAAATTAAGCTCAGCGATCCGGTCACGAAAT
ACTGGCCAGAACTGACAGGCAAACAGTGGCAGGGTATCCGCCTGCTGCACTTAGC
CACCTATACGGCAGGCGGCCTACCGCTGCAGATCCCCGATGACGTTAGGGATAAA
GCCGCATTACTGCATTTTTATCAAACTGGCAGCCGCAATGGACTCCGGGGCGCTAA
GCGACTTTACGCTAACTCCAGCATTGGTCTGTTTGGCGCGCTGGCGGTGAAACCC
TCAGGAATGAGTTACGAAGAGGCAATGACCAGACGCGTCCTGCAACCATTA AAAAC
TGGCGCATACCTGGATTACGGTTCCGCAGAACGAACAAAAAGATTATGCCTGTGG
CTATCGCGAAGGGAAGCCCGTACACGTTTCTCCGGGACA ACTTGACGCCGAAGCC
TATGGCGTGAAATCCAGCGTTATTGATATGGCCCGCTGGGTT CAGGCCAACATGGA
TGCCAGCCACGTT CAGGAGAAAACGCTCCAGCAGGGCATTGCGCTTGCGCAGTCT
CGCTACTGGCGTATTGGCGATATGTACCAGGGATTAGGCTGGGAGATGCTGAACTG
GCCGCTGAAAGCTGATTCGATCATCAACGGCAGCGACAGCAAAGTGGCATTGGCA
GCGCTTCCCGCCGTTGAGGTAAACCCGCCCGCCCCG CAGTGAAAGCCTCATGGG
TGCATAAAACGGGCTCCACTGGTGGATTTGGCAGCTACGTAGCCTTCGTTCCAGA
AAAAAACCTTGGCATCGTGATGCTGGCAAACAAAAGCTATCCTAACCTGTCCGT
GTCGAGGCGGCCTGGCGCATTCTTGAAAAGCTGCAATAA
```

>NG\_050007.1 Escherichia coli Ec6-66 pEc6-66 blaSHV gene for extended-spectrum class A beta-lactamase SHV-129, complete CDS

```
ATGCGTTATATTTCGCTGTGTATTATCTCCCTGTTAGCCACCCTGCCGCTGGCGGTA
CACGCCAGCCCGCAGCCGCTTGAGCAAATTAACAAAGCGAAAGCCAGCTGTGCG
GGCCGCGTAGGCATGATAGAAATGGATCTGGCCAGCGGCCGCACGCTGACCGCCT
GGCGCGCCGATGAACGCTTTCCCATGATGAGCACCTTTAAAGTAGTGCTCTGCGG
CGCAGTGCTGGCGCGGGTGGATGCCGGTGACGAACAGCTGGAGCGAAAGATCCA
CTATCGCCAGCAGGATCTGGTGGACTACTCGCCGGTCAGCGAAAAACACCTTGCC
GACGGCATGACGGTCGGCGAACTCTGCGCCGCCG CATTACCATGAGCGATAACA
GCGCCGCAATCTGCTGCTGGCCACCGTCGGCGGCCCGCAGGATTGACTGCCTT
TTTGCGCCAGATCGGGCGACAACGTCACCCGCCTTGACCGCTGGGAAACGGA ACT
GAATGAGGCGCTTCCCGGCGACGCCCGCGACACCACTACCCCGGCCAGCATGGCC
GCGACCCTGCGCAAGCTGCTGACCAGCCAGCGTCTGAGCGCCCGTTGCAACGG
CAGCTGCTGCAGTGGATGGTGGACGATCGGGTCGCCGGACCGTTGATCCGCTCCG
TGCTGCCGGCGGGCTGGTTTTATCGCCGATAAGACCGGAGCTAGCAAGCGGGGTGC
GCGCGGGATTGTCGCCCTGCTTGGCCC GAATAACAAAGCAGAGCGCATTGTGGTG
ATTTATCTGCGGGATACGCCGGCGAGCATGGCCGAGCTCGATCAGCAAATCGCCG
GGATCGGCGCGGCGCTGATCGAGCACTGGCAACGCTAA
```

>NG\_049008.1 Escherichia coli blaCTX-M gene for extended-spectrum class A beta-lactamase CTX-M-58, complete CDS

```
ATGGTTAAAAAATCACTGCGTCAGTTCACGCTGATGGCGACGGCAACCGTCACGC
TGTTGTTAGGAAGTGTGCCGCTGTATGCGCAAACGGCGGACGTACAGCAAAA ACT
TGCCGAATTAGAGCGGCAGTCGGGAGGAAGACTGGGTGTGGCATTGATTAACACA
GCAGATAATTCGCAAATACTTTATCGTGCTGATGAGCGCTTTGCGATGTGCAGCAC
CAGTAAAGTGATGGCCGTGGCCGCGGTGCTGAAGAAAAGTGAAAGCGAACCGAA
TCTGTAAATCAGCGAGTTGAGATCAAAAATCTGACTTGGTTAACTATAATCCGA
```

TTGCGGAAAAGCACGTCGATGGGACGATGTCACCTGGCTGAGCTTAGCGCGGCCGCG  
GCTACAGTACAGCGATAACGTGGCGATGAATAAGCTGATTTCTCACGTTGGCGGCC  
CGGCTAGCGTCACCGCGTTCGCCCAGAGCTGGGAGACGAAACGTTCCGTCTCGA  
CCGTACCGAGACGACGTTAAACACCGCCATTCCGGGGCGATCCGCGTGATACT  
TCACCTCGGGCAATGGCGCAAACCTCTGCGTAATCTGACGCTGGGTAAAGCATTGG  
GTGACAGCCAACGGGCGCAGCTGGTGACATGGATGAAAGGCAATACCACCGGTG  
CAGCGAGCATTAGGCTGGACTGCCTGCTTCCCTGGGTTGTGGGGGATAAAACCGG  
CAGCGGTGACTATGGCACCACCAACGATATCGCGGTGATCTGGCCAAAAGATCGT  
GCGCCGCTGATTCTGGTCACTTACTTCACCCAGCCTCAACCTAAGGCAGAAAGCC  
GTCGCGATGTATTAGCGTCGGCGGCTAAAATCGTCACCAACGGTTTGTAAATAGCGG  
AAACGGAATGGGGAAACTCATTCCGTTTTTGTATTATCGC

>GU827715.1 Escherichia coli strain Ec6-66 plasmid pEc6-66 extended spectrum beta-lactamase SHV-129 (blaSHV-129) gene, complete cds

ATGCGTTATATTCGCTGTGTATTATCTCCCTGTTAGCCACCCTGCCGCTGGCGGTA  
CACGCCAGCCCGCAGCCGCTTGAGCAAATTAACAAAGCGAAAGCCAGCTGTGCG  
GGCCGCGTAGGCATGATAGAAATGGATCTGGCCAGCGGCCGCACGCTGACCGCCT  
GGCGCGCCGATGAACGCTTTCCCATGATGAGCACCTTTAAAGTAGTGCTCTGCGG  
CGCAGTGCTGGCGCGGGTGGATGCCGGTGACGAACAGCTGGAGCGAAAGATCCA  
CTATCGCCAGCAGGATCTGGTGGACTACTCGCCGGTCAGCGAAAAACACCTTGCC  
GACGGCATGACGGTCGGCGAACTCTGCGCCGCGCCATTACCATGAGCGATAACA  
GCGCCGCAATCTGCTGCTGGCCACCGTCGGCGGCCCGCAGGATTGACTGCCTT  
TTTGCGCCAGATCGGGCACAACGTCACCCGCCTTGACCGCTGGGAAACGGAAC  
GAATGAGGCGCTTCCCGGCGACGCCCAGCACCCTACCCCGGCCAGCATGGCC  
GCGACCCTGCGCAAGCTGCTGACCAGCCAGCGTCTGAGCGCCCGTTTCGCAACGG  
CAGCTGCTGCAGTGGATGGTGGACGATCGGGTCGCCGGACCGTTGATCCGCTCCG  
TGCTGCCGGCGGGCTGGTTTATCGCCGATAAGACCGGAGCTAGCAAGCGGGGTGC  
GCGCGGGATTGTCGCCCTGCTTGGCCCAGATAACAAAGCAGAGCGCATTGTGGTG  
ATTTATCTGCGGGATACGCCGGCGAGCATGGCCGAGCTCGATCAGCAAATCGCCG  
GGATCGGCGCGGCGCTGATCGAGCACTGGCAACGCTAA

>GU827715.1 Escherichia coli strain Ec6-66 plasmid pEc6-66 extended spectrum beta-lactamase SHV-129 (blaSHV-129) gene, complete cds

ATGCGTTATATTCGCTGTGTATTATCTCCCTGTTAGCCACCCTGCCGCTGGCGGTA  
CACGCCAGCCCGCAGCCGCTTGAGCAAATTAACAAAGCGAAAGCCAGCTGTGCG  
GGCCGCGTAGGCATGATAGAAATGGATCTGGCCAGCGGCCGCACGCTGACCGCCT  
GGCGCGCCGATGAACGCTTTCCCATGATGAGCACCTTTAAAGTAGTGCTCTGCGG  
CGCAGTGCTGGCGCGGGTGGATGCCGGTGACGAACAGCTGGAGCGAAAGATCCA  
CTATCGCCAGCAGGATCTGGTGGACTACTCGCCGGTCAGCGAAAAACACCTTGCC  
GACGGCATGACGGTCGGCGAACTCTGCGCCGCGCCATTACCATGAGCGATAACA  
GCGCCGCAATCTGCTGCTGGCCACCGTCGGCGGCCCGCAGGATTGACTGCCTT  
TTTGCGCCAGATCGGGCACAACGTCACCCGCCTTGACCGCTGGGAAACGGAAC  
GAATGAGGCGCTTCCCGGCGACGCCCAGCACCCTACCCCGGCCAGCATGGCC  
GCGACCCTGCGCAAGCTGCTGACCAGCCAGCGTCTGAGCGCCCGTTTCGCAACGG  
CAGCTGCTGCAGTGGATGGTGGACGATCGGGTCGCCGGACCGTTGATCCGCTCCG  
TGCTGCCGGCGGGCTGGTTTATCGCCGATAAGACCGGAGCTAGCAAGCGGGGTGC  
GCGCGGGATTGTCGCCCTGCTTGGCCCAGATAACAAAGCAGAGCGCATTGTGGTG  
ATTTATCTGCGGGATACGCCGGCGAGCATGGCCGAGCTCGATCAGCAAATCGCCG  
GGATCGGCGCGGCGCTGATCGAGCACTGGCAACGCTAA

>AY425988.1 Escherichia coli mutant extended-spectrum beta-lactamase precursor (blaTEM-116) gene, complete cds

AGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGCGGCATTTT  
GCCTTCCTGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAGTAAAAGATGCTGAAGA  
TCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATC  
CTTGAGAGTTTTTCGCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCT  
GCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGCAAGAGCAACTCGGTGCGC  
GCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCAT  
CTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGA  
TAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACC  
GCTTTTTTGCAACAACATGGGGGATCATGTAACCTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGA  
GCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATG  
GCAACAACGTTGCGCAAACCTATTAACCTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCA  
ACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCG  
GCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTC  
TCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTA  
TCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGA  
GATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAA

>NG\_050063.1 *Klebsiella pneumoniae* blaSHV gene for inhibitor-resistant broad-spectrum class A beta-lactamase SHV-26, complete CDS

AACGCCGGGTTATTCTTATTTGTCGCTTCTTTACTCGCCTTTATCGGCCCTCACTCA  
AGGATGTATTGTGGTTATGCGTTATATTCGCCTGTGTATTATCTCCCTGTTAGCCACC  
CTGCCGCTGGCGGTACACGCCAGCCCGCAGCCGCTTGAGCAAATTAACCTAAGCG  
AAAGCCAGCTGTTCGGGCCGCGTAGGCATGATAGAAATGGATCTGGCCAGCGGCCG  
CACGCTGACCGCCTGGCGCGCCGATGAACGCTTTCCCATGATGAGCACCTTTAAA  
GTAGTGCTCTGCGGCGCAGTGCTGGCGCGGGTGGATGCCGGTGACGAACAGCTG  
GAGCGAAAGATCCACTATCGCCAGCAGGATCTGGTGGACTACTCGCCGGTCAGCG  
AAAAACACCTTGCCGACGGCATGACGGTTCGGCGAACTCTGCGCCGCCGCCATTAC  
CATGAGCGATAACAGCGCCGCCAATCTGCTGCTGGCCACCGTCGGCGGCCCGCA  
GGATTGACTGCCTTTTTGCGCCAGATCGGCGACAACGTCACCCGCCTTGACCGCT  
GGGAAACGGAACCTGAATGAGGCGCTTCCCGGCGACGCCCGCGACACCACTACCC  
CGGCCAGCATGACCGCGACCCTGCGCAAGCTGCTGACCAGCCAGCGTCTGAGCG  
CCCGTTCGCAACGGCAGCTGCTGCAGTGGATGGTGGACGATCGGGTTCGCCGGACC  
GTTGATCCGCTCCGTGCTGCCGCGGGCTGGTTTTATCGCCGATAAGACCGGAGCT  
GGCGAGCGGGGTGCGCGCGGCATTGTCGCCCTGCTTGGCCCGAATAACAAAGCA  
GAGCGCATTGTGGTGATTTATCTGCGGGATACGCCGGCGAGCATGGCCGAGCGAA  
ATCAGCAAATCGCCGGGATCGGCGCGGCGCTGATCGAGCACTGGCAACGCTAAGC  
CGGCGGTGGCCGCGCGGTTATCCGGCCCGCAGCACCTCGCAGGCGTGCCGGGC  
GATATGACTGGCGGCGGCATCGGAAAGA

>NG\_050062.1 *Klebsiella pneumoniae* blaSHV gene for broad-spectrum class A beta-lactamase SHV-25, complete CDS

ATGCGTTATATTCGCCTGTGTATTATCTCCCTGTTAGCCGCCCTGCCGCTGGCGGTA  
CACGCCAGCCCGCAGCCGCTTGAGCAAATTAACAAAGCGAAAGCCAGCTGTCG  
GGCCGCGTAGGCATGATAGAAATGGATCTGGCCAGCGGCCGCACGCTGACCGCCT  
GGCGCGCCGATGAACGCTTTCCCATGATGAGCACCTTTAAAGTAGTGCTCTGCGG  
CGCAGTGCTGGCGCGGGTGGATGCCGGTGACGAACAGCTGGAGCGAAAGATCCA  
CTATCGCCAGCAGGATCTGG

TGGACTIONCGCCGGTCAGCGAAAAACACCTTGCCGACGGCATGACGGTCGGCG  
AACTCTGCGCCGCCGCCATTACCGTGAGCGATAACAGCGCCGCCAATCTGCTGCT  
GGCCACCGTCGGCGGCCCGCAGGATTGACTGCCTTTTTGCGCCAGATCGGCGAC  
AACGTCACCCGCCTTGACCGCTGGGAAACGGAACCTGAATGAGGCGCTTCCCGGC

GACGCCCGCGACACCACTACCCCGGCCAGCATGGCCGCGACCCTGCGCAAGCTG  
CTGACCAGCCAGCGTCTGAGCGCCCGTTTCGCAACGGCAGCTGCTGCAGTGGATG  
GTGGACGATCGGGTCGCCGACCGTTGATCCGCTCCGTGCTGCCGGCGGGCTGGT  
TTATCGCCGATAAGACCGGAGCTGGCGAACGGGGTGCGCGCGGGATTGTGCCCT  
GCTTGGCCCGAATAACAAAGCAGAGCGCATTGTGGTGATTATCTGCGGGATACGC  
CGGCGAGCATGGCCGAGCGAAATCAGCAAATCGCCGGGATCGGCGCGGGCGCTGA  
TCGAGCACTGGCAACGCTAA

>NG\_048820.1 *Klebsiella pneumoniae* blaCMY gene for class C beta-lactamase CMY-25, complete CDS

ATGATGAAAAAATCGTTATGCTGCGCTCTGCTGCTGACAGCCTCTTTCTCCACATTT  
GCTGCCGCAAAAACAGAACAACAGATTGCCGATATCGTTAATCGCACCATCACCC  
CGTTGATGCAGGAGCAGGCTATTCCGGGTATGGCCGTTGCCGTTATCTACCAGGGA  
AAACCCTATTATTTACCTGGGGTAAAGCCGATATCGCCAATAACCACCCAGTCAC  
GCAGCAAACGCTGTTTGAGCTAGGATCGGTTAGTAAGACGTTTAAACGGCGTGTTG  
GGCGGCGATGCTATCGCCCGCGGCCGAAATTAAGCTCAGCGATCCGGTCACGAAAT  
ACTGGCCAGAACTGACTGGCAAACAGTGGCAGGGTATCCGCCTGCTGCACTTAGC  
CACCTATACGGCAGGCGGCCTACCGCTGCAGATCCCCGATGACGTTACGGATAAAG  
CCGCATTACTGCATTTTTATCAAACTGGCAGCCGCAATGGACTCCGGGCGCTAAG  
CGACTTTACGCTAACTCCAGCATTGGTCTGTTTGGCGCGCTGGCGGTGAAACCCTC  
AGGAATGAGTTACGAAGAGGCAATGACCAGACGCGTCCTGCAACCATTAAACTG  
GCGCATACCTGGATTACAGTTCCGCAGAACGAACAAAAAGATTATGCCTGGGGCT  
ATCGCGAAGGGAAACCCGTACACGTTTCTCCGGGACAACCTTGACGCCGAAGCCTA  
TGCGGTGAAATCCAGCGTTATTGATATGGCCCGCTGGGTTTCAGGCCAACATGGATG  
CCAGCCACGTTTCAGGAGAAAACGCTCCAGCAGGGCATTGCGCTTGCGCAGTCTC  
GCTACTGGCGTATTGGCGATATGTACCAGGGATTAGGCTGGGAGATGCTGAACTGG  
CCGCTGAAAGCTGATTCGATCATCAACGGCAGCGACAGCAAAGTGGCATTGGCAG  
CGCTTCCCGCCGTTGAGGTAAACCCGCCCGCCCCCGCAGTGAAAGCCTCATGGGT  
GCATAAACGGGCTCCACTGGTGGATTGGCAGCTACGTAGCCTTCGTTCCAGAA  
AAAAACCTTGGCATCGTGATGCTGGCAAACAAAAGCTATCCTAACCCCTGTCCGTG  
TCGAGGCGGCCTGGCGCATTCTTGAAAAGCTGCAATAA

>EU515249.1 *Klebsiella pneumoniae* AmpC beta-lactamase (blaCMY-25) gene, complete cds

ATGATGAAAAAATCGTTATGCTGCGCTCTGCTGCTGACAGCCTCTTTCTCCACATTT  
GCTGCCGCAAAAACAGAACAACAGATTGCCGATATCGTTAATCGCACCATCACCC  
CGTTGATGCAGGAGCAGGCTATTCCGGGTATGGCCGTTGCCGTTATCTACCAGGGA  
AAACCCTATTATTTACCTGGGGTAAAGCCGATATCGCCAATAACCACCCAGTCAC  
GCAGCAAACGCTGTTTGAGCTAGGATCGGTTAGTAAGACGTTTAAACGGCGTGTTG  
GGCGGCGATGCTATCGCCCGCGGCCGAAATTAAGCTCAGCGATCCGGTCACGAAAT  
ACTGGCCAGAACTGACTGGCAAACAGTGGCAGGGTATCCGCCTGCTGCACTTAGC  
CACCTATACGGCAGGCGGCCTACCGCTGCAGATCCCCGATGACGTTACGGATAAAG  
CCGCATTACTGCATTTTTATCAAACTGGCAGCCGCAATGGACTCCGGGCGCTAAG  
CGACTTTACGCTAACTCCAGCATTGGTCTGTTTGGCGCGCTGGCGGTGAAACCCTC  
AGGAATGAGTTACGAAGAGGCAATGACCAGACGCGTCCTGCAACCATTAAACTG  
GCGCATACCTGGATTACAGTTCCGCAGAACGAACAAAAAGATTATGCCTGGGGCT  
ATCGCGAAGGGAAACCCGTACACGTTTCTCCGGGACAACCTTGACGCCGAAGCCTA  
TGCGGTGAAATCCAGCGTTATTGATATGGCCCGCTGGGTTTCAGGCCAACATGGATG  
CCAGCCACGTTTCAGGAGAAAACGCTCCAGCAGGGCATTGCGCTTGCGCAGTCTC  
GCTACTGGCGTATTGGCGATATGTACCAGGGATTAGGCTGGGAGATGCTGAACTGG  
CCGCTGAAAGCTGATTCGATCATCAACGGCAGCGACAGCAAAGTGGCATTGGCAG  
CGCTTCCCGCCGTTGAGGTAAACCCGCCCGCCCCCGCAGTGAAAGCCTCATGGGT

GCATAAACGGGCTCCACTGGTGGATTTGGCAGCTACGTAGCCTTCGTTCCAGAA  
AAAAACCTTGGCATCGTGATGCTGGCAAACAAAAGCTATCCTAACCTGTCCGTG  
TCGAGGCGGCCTGGCGCATTCTTGAAAAGCTGCAATAA

>AF227204.1 *Klebsiella pneumoniae* beta-lactamase (SHV-26) gene, complete cds

AACGCCGGGTTATTCTTATTTGTCGCTTCTTTACTCGCCTTTATCGGCCCTCACTCA  
AGGATGTATTGTGGTTATGCGTTATATTCGCCTGTGTATTATCTCCCTGTTAGCCACC  
CTGCCGCTGGCGGTACACGCCAGCCCGCAGCCGCTTGAGCAAATTAATAAGCG  
AAAGCCAGCTGTTCGGGCCGCGTAGGCATGATAGAAATGGATCTGGCCAGCGGCCG  
CACGCTGACCGCCTGGCGCGCCGATGAACGCTTCCCATGATGAGCACCTTTAAA  
GTAGTGCTCTGCGGCGCAGTGCTGGCGCGGGTGGATGCCGGTGACGAACAGCTG  
GAGCGAAAGATCCACTATCGCCAGCAGGATCTGGTGGACTACTCGCCGGTCAGCG  
AAAAACACCTTGCCGACGGCATGACGGTTCGGCGAACTCTGCGCCGCCGCCATTAC  
CATGAGCGATAACAGCGCCGCCAATCTGCTGCTGGCCACCGTCGGCGGCCCGCA  
GGATTGACTGCCTTTTTGCGCCAGATCGGCGACAACGTCACCCGCCTTGACCGCT  
GGGAAACGGAAGTGAATGAGGCGCTTCCCGGCCGACGCCCGCGACACCACTACCC  
CGGCCAGCATGACCGCGACCCTGCGCAAGCTGCTGACCAGCCAGCGTCTGAGCG  
CCCGTTCGCAACGGCAGCTGCTGCAGTGGATGGTGGACGATCGGGTTCGCCGGACC  
GTTGATCCGCTCCGTGCTGCCGGCGGGCTGGTTTATCGCCGATAAGACCGGAGCT  
GGCGAGCGGGGTGCGCGCGGCATTGTCGCCCTGCTTGGCCCGAATAACAAAGCA  
GAGCGCATTGTGGTGAATTTATCTGCGGGATACGCCGGCGAGCATGGCCGAGCGAA  
ATCAGCAAATCGCCGGGATCGGCGCGGCGCTGATCGAGCACTGGCAACGCTAAGC  
CGGCGGTGGCCGCGCGCCTTATCCGGCCCGCAGCACCTCGCAGGCGTGCCGGGC  
GATATGACTGGCGGCGGCATCGGAAAGA

>EF210158.1 *Klebsiella pneumoniae* beta-lactamase (blaSHV-76) gene, complete cds

TTTATCGGCCCTCACTCAAGGATGTATTGTGGTTATGCGTTATATTCGCCTGTGTATT  
ATCTCCCTGTTAGCCGCCCTGCCGCTGGCGGTACACGCCAGCCCGCAGCCGCTTG  
AGCAAATTAACAAAGCGAAAGCCAGCTGTCGGGCCGCGTAGGCATGATAGAAAT  
GGATCTGGCCAGCGGCCGCACGCTGACCGCCTGGCGCGCCGATGAACGCTTTCCC  
ATGATGAGCACCTTTAAAGTAGTGCTCTGCGGCGCAGTGCTGGCGCGGGTGGATG  
CCGGTGACGAACAGCTGGAGCGAAAGATCCACTATCGCCAGCAGGATCTGGTGG  
ACTACTCGCCGGTCAGCGAAAAACACCTTGCCGACGGCATGACGGTTCGGTGAAC  
CTGCGCCGCCGCCATTACCATGAGCGATAACAGCGCCGCCAATCTGCTGCTGGCC  
ACCGTCGGCGGCCCGCAGGATTGACTGCCTTTTTGCGCCAGATCGGCGACAACG  
TCACCCGCCTTGACCGCTGGGAAACGGAAGTGAATGAGGCGCTTCCCGGCCGACG  
CCCGCGACACCACTACCCCGGCCAGCATGGCCGCGACCCTGCGCAAGCTGCTGAC  
CAGCCAGCGTCTGAGCGCCCGTTCGCAACGGCAGCTGCTGCAGTGGATGGTGGAA  
AGATCGGGTTCGCCGACCGTTGATCCGCTCCGTGCTGCCGGCGGGCTGGTTTATC  
GCCGATAAGACCGGAGCTGGCGAACGGGGTGCAGCGCGGGATTGTCGCCCTGCTTG  
GCCCGAATAACAAAGCAGAGCGCATCGTGGTGAATTTATCTGCGGGATACCCCGGC  
GAGCATGGCCGAGCGAAATCAGCAAATCGCCGGGATCGGCGCGGCGCTGATCGA  
GCACTGGCAACGCTAACCCGGCGGTGGCCGC

>M25257.1 *Staphylococcus aureus* (clone pUB10) beta-lactamase gene, complete cds

CTTACTACGCTCATTATTAGTAATTTAGCCATTTTGACACCTTCTTCAATTATTATA  
ATAACAATTGACACCAATATTACAATTGTAATATTATTAATTTGTAATAATTACAAC  
TGTAATATTGGAGGGTTATTTTGAAAAGTTAATATTTTAAATTGCAATTGCTTTAG  
TTTTAAGTGCATGTAATTCAAACAGTTCACATGCCAAAGAGTTAAATGATTTAGAA  
AAAAAATATAATGCTCATATTGGTGTATGCTTTAGATACTAAAAGTGGTAAGGAA  
GTAAAATTTAATTCAGATAAGAGATTTGCCTATGCTTCGACTTCAAAAAGCGATAAAT  
AGTGCTATTTTGTTAGAACAAGTACCTTATAATAAGTTAAATAAAAAAATACATATT  
AACAAAGATGATATAGTTGCTTATTCTCCTATTTTAGAAAAATATGTAGGAAAAGAT

ATCACTTTAAAAGAACTTATTGAGGCTTCAATGGCATATAGTGATAATACAGCAA  
CAATAAAATTATAAAAGAAATTGGTGGAATCAAAAAAGTTAAACAACGTCTAAA  
GAACTAGGAGATAAAGTAACAAATCCAGTTAGATATGAGATAGAATTAATTA  
TTCACCAAAGAGCAAAAAAGATACTTCAACACCTGCTGCTTTCGGTAAGACTTTA  
AATAAACTTATCGCAAATGGAAAATTAAGCAAAGAAAACAAAAAATTCTTACTTG  
ATTTAATGTTAAATAATAAAAGCGGAGATACTTTAATTAAGACGGTGTTTCAAAA  
GACTGTAAGGTTGCTGATAAAAGTGGTCAAGCAATAACATATGCTTCTAGAAATGA  
TGTTGCTTTTGTTCCTAAGGGCCAATCTGAACCTATTGTTTTAGTCATTTTTACG  
AATAAAGACAATAAAAGTGATAAGCCAAATGATAAGTTGATAAGTGAAACCGCCA  
AGAGTGTAATGAAGGAATTTTAATATTCTAAATGGTTCTGTTGCAAAGTTGAATTA  
TAATATAATTTTAAACAAAAAGGAGTCTTCTGTATGAACTATTTACATATAAACAAT  
TTAACAAGGATGTTATCACTGTAGCCGTTGGCTACTATCTAAGATATGCATTGAGCT  
ATCGTGATATATCTGAAATATTAAGAGAACGTGGTGTAACGTTTCATCATTCAAACG  
ATCTACCGTTGGGTTCAAGAATATGCCCAATTTTATATCAAATTTGGAAGAAAA  
GCATAAA

>M25254.1 *Staphylococcus aureus* (clone pI1071) beta-lactamase gene, complete cds

CTTACTACGCTCGTTATTAGTAATTTAGCCATTTTGACACCTTCTTTCAAATATTTAT  
AATAACAATTGACACCGATATTACAATTGTAATATTATTTATTTATAAAAATTACAA  
TTGTAATATTGGAGGGTTTATTTTGAAAAAGTTAATATTTTAAATTGCAATTGCTTTA  
GTTTTAAGTGCATGTAATTCAAACAGTCCACATGCCAAAAAGTTAAATGATTTAGA  
AAAAAATATAATGCTCATATTGGTGTTCCTTATGCTTTAGATACTAAAAGTGGTAAGGA  
AGTAAAATTTAATTCAGATAAGAGATTTGCCTATGCTTCGACTTCAAAGCGATAA  
ATAGTGCTATTTTGTTAGAACAAATACCTTATAATAAGTTAAATAAAAAAATACATAT  
TAACAAAGATGATATAGTTGCTTATTCTCCTATTTTAGAAAAATATGTAGGAAAAGA  
TACTACTTTAAAAGAACTTATTGAGGCTTCAATGACATATAGTGATAATACAGCAA  
CAATAAAATTATAAAAGAAATCGGTGGGATCAAAAAAGTTAAACAACGTCTAAA  
GAACTAGGAGATAAAGTAACAAATCCAGTTAGATATGAGATAGAATTAATTA  
TTCACCAAAGAGCAAAAAAGATACTTCAACACCTGCTGCTTTCGGTAAGACTTTA  
AATAAACTTATCGCAAATGGAAAATTAAGCAAAGAAAACAAAAAATTCTTACTTG  
ATTTAATGTTAAATAATAAAAGCGGAGATACTTTAATTAAGATGGTGTTTCAAAG  
ACTGTAAGGTTGGCTGATAAAAGTGGTCAAGCAATAACATATGCTTCTAGAAATGAT  
GTTGCTTTTGTTCCTAAGGGCCAATCTGAACCTATTGTTTTAGTCATTTTTACGA  
ATAAAGACAATAAAAGTGATAAGCCAAATGATAAGTTGATAAGTGAAACCGCCAA  
GAGTGTAATGAAGGAATTTAATATTCTAAATGCATAATAAATACTGATATCATCTTA  
TAGTTTGTATTATCGT

>M25253.1 *Staphylococcus aureus* (clone pS1) beta-lactamase gene, complete cds

TTACAACGTGAATATCGGAGGGTTTATTTTGAAAAAGTTAATATTTTAAATTGTAATT  
GCTTTAGTTTTAAGTGCATGTAATTCAAACAGTTCACATGCCAAAGAGTTAAATGA  
TTAGAAAAAATATAATGCTCATATTGGTGTTCCTTATGCTTTAGATACTAAAAGTGG  
TAAGGAAGTAAAATTTAATTCAGATAAGAGATTTGCCTATGCTTCAACTTCAAAG  
CGATAAATAGTGCTATTTTGTTAGAACAAAGTACCTTATAATAAGTTAAATAAAAAAG  
TACATATTAACAAAGATGATATAGTTGCTTATTCTCCTATTTTAGAAAAATATGTAGG  
AAAAGATATCACTTTAAAAGCACTTATTGAGGCTTCAATGACATATAGTGATAATAC  
AGCAAACAATAAAATTATAAAAGAAATCGGTGGAATCAAAAAAGTTAAACAACGT  
CTAAAAGAAGTGGAGATAAAGTAACAAATCCAGTTAGATATGAGATAGAATTA  
TTACTATTCACCAAAGAGCAAAAAAGATACTTCAACACCTGCTGCTTTCGGTAAG  
ACTTTAATAAACTTATCGCAAATGGAAAATTAAGCAAAGAAAACAAAAAATTCTT  
ACTTGATTTAATGTTAAATAATAAAAGCGGAGATACTTTAATTAAGACGGTGTTCC  
AAAAGACTATAAGGTTGCTGATAAAAGTGGTCAAGCAATAACATATGCTTCTAGAA  
ATGATGTTGCTTTTGTTCCTAAGGGCCAATCTGAACCTATTGTTTTAGTCATTTT

TACGAATAAAGACAATAAAAAGTGATAAGCCAAATGATAAGTTGATAAGTGAAACC  
GCCAAGAGTGTAATGAAGGAATTTTAATATTCTAAATGCATAATAAATACTGATAAC  
ATCTTATATTTTGTATTATATTTTGTATTATCGTTGACATGTATAATTTTGATATC

>M25252.1 *Staphylococcus aureus* (clone pPC1) beta-lactamase gene, complete cds

TTAATAACTTAGCCATTTCAACACCTTCTTCAAATATTTATAATAAACTATTGACAC  
CGATATTACAATTGTAATATTATTGATTTATAAAAATTACAACCTGTAATATCGGAGGG  
TTTATTTTGAAAAAGTTAATATTTTAAATTGTAATTGCTTTAGTTTTAAGTGCATGTA  
ATTCAAACAGTTCACATGCCAAAGAGTTAAATGATTTAGAAAAAAAATATAATGCT  
CATATTGGTGTTTATGCTTTAGATACTAAAAGTGGTAAGGAAGTAAAATTTAATTCA  
GATAAGAGATTTGCCTATGCTTCAACTTCAAAAAGCGATAAATAGTGCTATTTTGTTA  
GAACAAGTACCTTATAATAAGTTAAATAAAAAAGTACATATTAACAAAGATGATATA  
GTTGCTTATTCTCCTATTTTAGAAAAATATGTAGGAAAAGATATCACTTTAAAAGCA  
CTTATTGAGGCTTCAATGACATATAGTGATAATACAGCAAACAATAAAATTATAAAA  
GAAATCGGTGGAATCAAAAAAGTTAAACAACGTCTAAAAGAAGTAGGAGATAAAA  
GTAACAAATCCAGTTAGATATGAGATAGAATTAATTAATTAATTAATTAATTAATTA  
AAAAGATACTTCAACACCTGCTGCTTTCGGTAAGACTTTAAATAAACTTATCGCAA  
ATGGAAAATTAAGCAAAGAAAACAAAAAATTCTTACTTGATTTAATGTTAAATAAT  
AAAAGCGGAGATACTTTAATTAAGACGGTGTTCAAAAGACTATAAGGTTGCTG  
ATAAAAGTGGTCAAGCAATAACATATGCTTCTAGAAATGATGTTGCTTTTGTTTATC  
CTAAGGGCCAATCTGAACCTATTGTTTTAGTCATTTTACGAATAAAGACAATAAAA  
AGTGATAAGCCAAATGATAAGTTGATAAGTGAAACCGCCAAGAGTGTAATGAAGG  
AATTTTAATATTCTAAATGCATAATAAATACTGATAACATCTTATATTTTGTATTATATT  
TTGTATTATCGTTGACATGTATAATTTTGATATC

>NG\_050201.1 *Enterobacter cloacae* pEC005 blaTEM gene for extended-spectrum class A beta-lactamase TEM-157, complete CDS

ATGAGTATTCAACATTTCCGAGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGCGGCATTTTGCCTT  
CCTGTTTTTGTCTACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGT  
TGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGA  
GAGTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTAT  
GTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCATA  
CACTATTCTCAGAGTGACTTGGTTGAGTACTACCAGTCCACAGAAAAGCATCTTAC  
GGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACA  
CTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTT  
TTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACCTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTG  
AATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAA  
CAACGTTGCGCAAACCTATTAACTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAA  
TTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCC  
TTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGC  
GGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTA  
CACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATA  
GGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAA

>NG\_050069.1 *Enterobacter cloacae* unnamed blaSHV gene for extended-spectrum class A beta-lactamase SHV-30, complete CDS

TTTTCTTACTCGCCTTTATCGGCCCTCACTCAAGGATGTATTGTGGTTATGCGTTATT  
TTCGCCTGTGATTATCTCCCTGTTAGCCACCCTGCCGCTGGCGGTACACGCCAGC  
CCGCAGCCGCTTGAGCAAATTAACCTAAGCGAAAGCCAGCTGTCCGGCAGCGTA  
GGCATGATAGAAATGGATCTGGCCAGCGGCCGACGCTGACCGCCTGGCGCGCCG  
ATGAACGCTTTCCCATGATGAGCACCTTTAAAGTAGTGCTCTGCGGCGCAGTGCTG  
GCGCGGGTGGATGCCGGTGACGAACAGCTGGAGCGAAAGATCCAATATCGCCAG  
CAGGATCTGGTGGACTACTCGCCGGTCAGCGAAAAACACCTTGCCGACGGCATGA

CGGTCGGCGAACTCTGTGCCGCCGCCATTACCATGAGCGATAACAGCGCCGCCAA  
TCTGCTGCTGGCCACCGTCGGCGGCCCGCAGGATTGACTGCCTTTTTGCGCCAG  
ATCGGCGACAACGTCACCCGCCTTGACCGCTGGGAAACGGAACCTGAATGAGGCG  
CTTCCCGGCGACGCCCGCGACACCACTACCCCGGCCAGCATGGCCGCGACCCTGC  
GCAAGCTGCTGACCAGCCAGCGTCTGAGCGCCCGTTTCGCAACGGCAGCTGCTGC  
AGTGGATGGTGGACGATCGGGTCGCCGGACCGTTGATCCGCTCCGTGCTGCCGGC  
GGGCTGGTTTATCGCCGATAAGACCGGAGCTAGCGAACGGGGTGC GCGCGGGATT  
GTCGCCCTGCTTGGCCCGAATAACAAAGCAGAGCGGATTGTGGTGATTTATCTGCG  
GGATACGCCGGCGAGCATGGCCGAGCGAAATCAGCAAATCGCCGGGATCGGCGC  
GGCGCTGATCGAGCACTGGCAACGCTAACCCGGCGGTGGCCGCGCGCGTATCCG  
GCTCGTAGCA

>AY661885.1 *Enterobacter cloacae* plasmid beta-lactamase SHV-30 (blaSHV-30) gene, complete cds

TTTTCTTACTCGCCTTTATCGGCCCTCACTCAAGGATGTATTGTGGTTATGCGTTATT  
TTCGCCTGTGTATTATCTCCCTGTTAGCCACCCTGCCGCTGGCAGGTACACGCCAGC  
CCGCAGCCGCTTGAGCAAATTAATAAGCGAAAGCCAGCTGTCGGGCAGCGTA  
GGCATGATAGAAATGGATCTGGCCAGCGGCCGACGCTGACCGCCTGGCGCGCCG  
ATGAACGCTTCCCATGATGAGCACCTTAAAGTAGTGCTCTGCGGCGCAGTGCTG  
GCGCGGGTGGATGCCGGTGACGAACAGCTGGAGCGAAAGATCCACTATCGCCAG  
CAGGATCTGGTGGACTACTCGCCGGTCAGCGAAAAACACCTTGCCGACGGCATGA  
CGGTCGGCGAACTCTGTGCCGCCGCCATTACCATGAGCGATAACAGCGCCGCCAA  
TCTGCTGCTGGCCACCGTCGGCGGCCCGCAGGATTGACTGCCTTTTTGCGCCAG  
ATCGGCGACAACGTCACCCGCCTTGACCGCTGGGAAACGGAACCTGAATGAGGCG  
CTTCCCGGCGACGCCCGCGACACCACTACCCCGGCCAGCATGGCCGCGACCCTGC  
GCAAGCTGCTGACCAGCCAGCGTCTGAGCGCCCGTTTCGCAACGGCAGCTGCTGC  
AGTGGATGGTGGACGATCGGGTCGCCGGACCGTTGATCCGCTCCGTGCTGCCGGC  
GGGCTGGTTTATCGCCGATAAGACCGGAGCTAGCGAACGGGGTGC GCGCGGGATT  
GTCGCCCTGCTTGGCCCGAATAACAAAGCAGAGCGGATTGTGGTGATTTATCTGCG  
GGATACGCCGGCGAGCATGGCCGAGCGAAATCAGCAAATCGCCGGGATCGGCGC  
GGCGCTGATCGAGCACTGGCAACGCTAACCCGGCGGTGGCCGCGCGCGTATCCG  
GCTCGTAGCA

>DQ909059.1 *Enterobacter cloacae* plasmid pEC005 beta-lactamase TEM-157 gene, complete cds

ATGAGTATTCAACATTTCCGAGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTTCGCGGCATTTTGCCTT  
CCTGTTTTTGTCTACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAGATGCTGAAGATCAGT  
TGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGA  
GAGTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTAT  
GTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCCGCCGATA  
CACTATTCTCAGAGTGACTTGGTTGAGTACTACCCAGTCCACAGAAAAGCATCTTAC  
GGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACA  
CTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTT  
TTGCACAACATGGGGGATCATGTAACCTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTG  
AATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAA  
CAACGTTGCGCAAACCTATTAACCTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAA  
TAAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCC  
TTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGC  
GGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTA  
CACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATA  
GGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAA

## Annexe 01

---

>NG\_050702.1 *Enterobacter cloacae* 212 blaACT gene for cephalosporin-hydrolyzing class C beta-lactamase ACT-16, complete CDS

```
ATGATGAAAAAATCCCTTTGCTGCGCCCTGCTGCTGGGCCTCTCTTGCTCTGCTCT
CGCCGCGCCAGTATCAGAAAAACAGCTGGCGGAGGTGGTCGCGAATACGGTTACC
CCGCTGATGAAAGCCCAGTCTGTTCCAGGCATGGCGGTGGCCGTTATTTATCAGGG
AAAATCGCACTATTACACGTTTGGCAAGGCCGATATCGCGGCGAATAAACCCGTTA
CGCCTCAGACCCTGTTTCGAGCTGGGTCTATAAGTAAAACCTTCACCGGCGTTTTA
GGTGGGGATGCCATTGCTCGCGGTGAAATTCGCTGGACGATCCGGTGACCAGAT
ACTGGCCACAGCTGACAGGCAAGCAGTGGCAGGGTATTTCGTATGCTGGATCTCGC
CACCTACACCGCTGGCGGCCTGCCGCTACAGGTACCGGATGAGGTCACGGATAAC
GCCTCCCTGCTGCGCTTTTATCAAACTGGCAGCCGCAGTGGAAGCCTGGCACAA
CGCGTCTTTACGCCAACGCCAGCATCGGTCTTTTTGGCGCGCTGGCGGTCAAACC
TTCTGGCATGCCCTATGAGCAGGCCATGACGACGCGGGTCCTTAAGCCGCTCAAG
CTGGACCATACTGGATTAACGTTCCGAAAGCGGAAGAGGCGCATTACGCCTGGG
GCTATCGTGACGGTAAAGCGGTGCGCGTTTCGCCGGGAATGCTGGATGCACAAGC
CTATGGCGTGAAAACCAACGTGCAGGATATGGCGAACTGGGTCATGGCAAACATG
GCGCCGGAGAAGGTTGCCGATGCCTACTTAAGCAGGGCATCGCGCTGGCGCAGT
CGCGCTACTGGCGTATCGGGTCAATGTATCAGGGTCTGGGCTGGGAGATGCTCAAC
TGGCCCGTGGAGGCCAACACGGTGGTTCGAAGGCAGCGACAGTAAGGTAGCGCTG
GCGCCATTACCCGTGGCAGAAGTGAATCCACCGGCTCCCCCGTCAAAGCGTCCT
GGGTCCATAAAACGGGTCTACCGGCGGGTTTGGCAGCTACGTGGCCTTTATTCCT
GAAAAGCAGATCGGTATTGTGATGCTCGCGAATAAAAGCTATCCGAACCCGGCAC
GCGTTGAGGCGGCATAACCATATCCTCGAGGCGCTACAGTAA
```

>AY302261.1 *Enterobacter cloacae* strain 212 AmpC beta-lactamase (ampC) gene, complete cds

```
ATGATGAAAAAATCCCTTTGCTGCGCCCTGCTGCTGGGCCTCTCTTGCTCTGCTCT
CGCCGCGCCAGTATCAGAAAAACAGCTGGCGGAGGTGGTCGCGAATACGGTTACC
CCGCTGATGAAAGCCCAGTCTGTTCCAGGCATGGCGGTGGCCGTTATTTATCAGGG
AAAATCGCACTATTACACGTTTGGCAAGGCCGATATCGCGGCGAATAAACCCGTTA
CGCCTCAGACCCTGTTTCGAGCTGGGTCTATAAGTAAAACCTTCACCGGCGTTTTA
GGTGGGGATGCCATTGCTCGCGGTGAAATTCGCTGGACGATCCGGTGACCAGAT
ACTGGCCACAGCTGACAGGCAAGCAGTGGCAGGGTATTTCGTATGCTGGATCTCGC
CACCTACACCGCTGGCGGCCTGCCGCTACAGGTACCGGATGAGGTCACGGATAAC
GCCTCCCTGCTGCGCTTTTATCAAACTGGCAGCCGCAGTGGAAGCCTGGCACAA
CGCGTCTTTACGCCAACGCCAGCATCGGTCTTTTTGGCGCGCTGGCGGTCAAACC
TTCTGGCATGCCCTATGAGCAGGCCATGACGACGCGGGTCCTTAAGCCGCTCAAG
CTGGACCATACTGGATTAACGTTCCGAAAGCGGAAGAGGCGCATTACGCCTGGG
GCTATCGTGACGGTAAAGCGGTGCGCGTTTCGCCGGGAATGCTGGATGCACAAGC
CTATGGCGTGAAAACCAACGTGCAGGATATGGCGAACTGGGTCATGGCAAACATG
GCGCCGGAGAAGGTTGCCGATGCCTACTTAAGCAGGGCATCGCGCTGGCGCAGT
CGCGCTACTGGCGTATCGGGTCAATGTATCAGGGTCTGGGCTGGGAGATGCTCAAC
TGGCCCGTGGAGGCCAACACGGTGGTTCGAAGGCAGCGACAGTAAGGTAGCGCTG
GCGCCATTACCCGTGGCAGAAGTGAATCCACCGGCTCCCCCGTCAAAGCGTCCT
GGGTCCATAAAACGGGTCTACCGGCGGGTTTGGCAGCTACGTGGCCTTTATTCCT
GAAAAGCAGATCGGTATTGTGATGCTCGCGAATAAAAGCTATCCGAACCCGGCAC
GCGTTGAGGCGGCATAACCATATCCTCGAGGCGCTACAGTAA
```

>LC794503.1 *Acinetobacter baumannii* JBCGAAG-19-0057 blaADC-346 gene for ADC type class C beta-lactamases, complete cds

```
ATGCGATTTAAAAAATTTCTTGTCTACTTTTATCCCCGCTTTTTATTTTTAGTACCT
CAATTTATGCGGGCAATACACCAAAGACCAAGAAATTAAAAAACTGGTAGATCA
```

AAACTTTAAACCGTTATTAGAAAAATATGATGTGCCAGGTATGGCTGTGGGTGTTAT  
TCAAATAATAAAAAGTATGAAATGTATTATGGTCTTCAATCTGTTCAAGATAAAAA  
AGCCGTAAATAGCAGTACCATTTTTGAGCTAGGTCTGTTCAGTAAATTATTTACCGC  
GACAGCAGGTGGATATGCAAAAAATAAAGGAAAAATCTCTTTTGACGATACGCCT  
GGTAAATATTGGAAAGAACTAAAAAACACACCGATTGACCAAGTTAACTTACTTC  
AACTCGCGACGTATACAAGTGGTAACCTTGCCTTGCAGTTTCCAGATGAAGTACA  
AACAGATCAACAAGTTTTAACTTTTTTCAAAGACTGGCAACCTAAAAACCCAATC  
GGTGAATATAGACAATATTCAAATCCAAGTATTGGCCTATTTGGAAAGGTTGTAGCT  
TTGTCTATGAATAAACCTTTCGACCAAGTCTTAGAAAAACAATTTTTCCGGCCCT  
TGGCTTAAACATAGCTATGTAAATGTACCTAAGACCCAAATGCAAACTATGCTT  
TTGGCTATAACCAAGAAAATCAGCCGATTTCGAGTTAACCCCGGCCCACTCGATGCC  
CCAGCATACGGTGTCAAATCGACACTACCCGACATGTTGAGTTTTATTTCATGCCAA  
CCTTAACCCACAGAAATATCCGGCAGATATTCAACGTGCAATTAATGAAACACATC  
AGGGTTCGCTATCAAGTAAATACCATGTATCAAGCGCTTGGTTGGGAAGAGTTTTCT  
TATCCAGCAACGTTACAACTTTATTAGACAGTAATTCAGAACAGATTGTGATGAA  
ACCTAATAAAGTGACTGCTATTTCAAAGGAACCTTCAGTTAAGATGTACCATAAAA  
CTGGCTCAACTAACGGTTTCGGAACGTATGTGGTCTTTATTCCTAAAGAAAATATT  
GGCTTAGTCATGTTAACCAATAAACGTATTCCAAATGAAGAGCGTATTAAGGCAGC  
TTATGCTGTGCTGAGTGCAATAAAGAAATAA

>NG\_049116.1 *Acinetobacter baumannii* Ab09534 blaGES gene for carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase GES-14, complete CDS

ATGCGCTTCATTCACGCACTATTACTGGCAGGGATCGCTCACTCTGCATATGCGTCCG  
GAAAAATTAACCTTCAAGACCGATCTTGAGAAGCTAGAGCGCGAAAAAGCAGCT  
CAGATCGGTGTTGCGATCGTCGATCCCCAAGGAGAGATCGTCGCGGGCCACCGAA  
TGGCGCAGCGTTTTGCAATGTGCTCAACGTTCAAGTTCCGCTAGCCGCGCTGGTC  
TTTGAAGAATTGACTCAGGCACCGAGCGGGGGGATCGAAAACCTTTCATATGGGC  
CGGACATGATCGTCGAATGGTCTCCTGCCACGGAGCGGTTTCTAGCATCGGGACA  
CATGACGGTTCTCGAGGCAGCGCAAGCTGCGGTGCAGCTTAGCGACAATGGGGCT  
ACTAACCTCTTACTGAGAGAAATTGGCGGACCTGCTGCAATGACGCAGTATTTTTCG  
TAAAATTGGCGACTCTGTGAGTCGGCTAGACCGGAAAGAGCCGGAGATGAGCGA  
CAACACACCTGGCGACCTCAGAGATACTACGCTTATTGCTATGGCACGTACTG  
TGGCTAAAGTCTCTATGGCGGCGCACTGACGTCCACCTCGACCCACACCATTGA  
GAGGTGGCTGATCGGAAACCAAACGGGAGACGCGACACTACGAGCGGGTTTTCC  
TAAAGATTGGGTTGTTGGAGAGAAAACCTGGTACCTGCGCCAACGGGGCCCGGAA  
CGACATTGGTTTTTTTTAAAGCCCAGGAGAGAGATTACGCTGTAGCGGTGTATACAA  
CGGCCCGAAACTATCGGCCGTAGAACGTGACGAATTAGTTGCCTCTGTCCGGTCA  
AGTTATTACACAACCTCATCCTGAGCACGGACAAATAG

>EU290755.1 *Acinetobacter baumannii* isolate MA37 AdeR (adeR) and AdeS (adeS) genes, complete cds

ATGTTTGATCATTCTTTTTCTTTTGATTGCCAAGATAAAGTTATTCTTGTGGTAGAA  
GATGACTACGATATTGGCGACATTATTGAAAATTATTTAAAACGTGAAGGCATGAG  
TGTTATTTCGGGCTATGAATGGAAAACAAGCGATTGAATTGCATGCGAGCCAACCCA  
TCGATTTAATTTTACTTGATATTAATTACCCGAATTAACGGTTGGGAAGTATTAA  
ATAAAATACGCCAAAAAGCTCAGACTCCCGTGATCATGTTGACGGCGCTAGATCA  
AGATATTGATAAAGTTATGGCATTACGCATAGGTGCAGATGACTTTGTGGTGAAGC  
CTTTTAACCCAAATGAAGTCATCGCTAGAGTTCAGGCAGTCTTAAGACGTACTIONCAG  
TTTGCAAACAAAGTAACTAATAAAAATAAACTCTATAAAAATATTGAAATTGATACC  
GACACTCATAGCGTTTATATACACTCTGAGAATAAGAAGATCTTGCTTAATCTGACG  
CTGACTGAATATAAAATTATTTTCATTCATGATTGACCAACCTCATAAAGTTTTTACG  
CGCGGAGAACTTATGAATCACTGCATGAATGATAGCGATGCACTAGAGCGAACCGT

AGATAGCCATGTAAGTAAGCTGAGAAAAAACTAAAAGAACAAGGCATATTTCAA  
ATGTTAATTAATGTGCGTGGCGTGGGATATAGGCTAGATAATCCCCTAGCTGTAAA  
GATGACGCCTAAATAATATTAATAAATAAGCTAGGGAATATTTTATGAAAAGTAAGTT  
AGGAATTAGTAAGCAACTTTTTATTGCCTTA ACTATTGTAAATTTAAGCGTTACGCT  
ATTTTCTGTAGTACTGGGTTATGTCATTTATAACTATGCGATTGAAAAAGGCTGGAT  
TAGTTTAAGCTCATTTCAACAAGAAGATTGGACCAGTTTTTCATTTTGTAGACTGGA  
TTTGGTTAGCCACTGTTATCTTTTGC GGCTGTATTATTTTCATTAGTGATTGGCATGCG  
CCTCGCAAAGCGTTTTATTGTGCCAATTA ACTTCTTAGCCGAAGCAGCAAAAAAA  
TTAGTCACGGCGACCTCTCTGCTAGAGCTTACGATAATAGAATTC ACTCCGCCGAA  
ATGTCGGAGCTTTTATATAATTTTAATGATATGGCTCAAAGCTAGAGGTTTCTGTT  
AAAAATGCGCAGGTTTGAATGCAGCCATCGCACATGAGTTAAGAACGCCTATAA  
CGATATTACAAGGTCGTTTACAAGGCATCATCGACGGTGTTTTTAAACCTGATGAA  
GTCCTATTTAAAAGCCTTTTAAATCAAGTTGAAGTTTTATCTCACTTAGTCGAAGAC  
TTACGGACTTTAAGCTTAGTAGAGAACCAGCAACTCCGGTTAAATTATGAATTGTT  
TGACTTTAAGGCGGTAGTTGAAAAAGTTCTTAAAGCATTGGAAGATCGTTTGGATC  
AAGCTAAGCTAGTACCAGAACTTGACCTAACTTCCACTCCTGTATATTGCGACCGC  
CGTCGTATTGAGCAAGTTTTAATTGCTTTAATTGATAATGCTATACGCTATTCACATG  
CAGGCAA ACTTAAAATTTCCCTCGGAAGTGGTATCACAAA ACTGGATATTA AAAAATT  
GAGGATGAAGGCCCGGCATTGCAACCGAGTTCCAAGACGATTTATTTAAGCCTTT  
CTTTAGATTAGAAGAATCAAGGAATAAAGAATTTGGCGGCACAGGTTTAGGTCTTG  
CTGTTGTACATGCAATTATTGTGGCACTGAAAGGCACTATTCAATATAGCAATCAAG  
GCTCGAAAAGTATTTTACCATAAAAATTTCTATGAATAACTAA

>EU290754.1 *Acinetobacter baumannii* isolate VM306 AdeR (adeR) and AdeS (adeS) genes, complete cds

ATGTTTGATCATTCTTTTTCTTTTGATTGCCAAGATAAAGTTATTCTTGTGGTAGAA  
GATGACTACGATATTGGCGACATTATTGAAAATTATTTAAAACGTGAAGGCATGAG  
TGTTATTTCGGGCTATGAATGGAAAACAAGCGATTGAATTGCATGCGAGCCAACCCA  
TCGATTTAATTTTACTTGATATTA AATTACCCGAATTA AACGGTTGGGAAGTATTAA  
ATAAAATACGCCAAAAGCTCAGACTCCCGTGATCATGTTGACGGCGCTAGATCA  
AGATATTGATAAAGTTATGGCATTACGCATAGGTGCAGATGACTTTGTGGTGAAGC  
CTTTTAACCCAAATGAAGTCATCGCTAGAGTTCAGGCAGTCTTAAGACGTA CT CAG  
TTTGCAAACAAAGTAACTAATAAAAATAAACTCTATAAAAATATTGAAATTGATACC  
GACTCATAGCGTTTATATACACTCTGAGAATAAGAAGATCTTGCTTAATCTGTGCG  
CTGACTGAATATAAAATATTTTCATTCATGATTGACCAACCTCATAAAGTTTTTACG  
CGCGGAGA ACTTATGAATCACTGCATGAATGATAGCGATGCACTAGAGCGAACCGT  
AGATAGCCATGTAAGTAAGCTGAGAAAAAACTAGAAGAACAAGGCATATTTCAA  
ATGTTAATTAATGTGCGTGGCGTGGGATATAGGCTAGATAATCCCCTAGCTGTAAA  
GATGACGCCTAAATAATATTAATAAATAAGCTAGGGAATATTTTATGAAAAGTAAGTT  
AGGAATTAGTAAGCAACTTTTTATTGCCTTA ACTATTGTAAATTTAAGCGTTACGCT  
ATTTTCTGTAGTACTGGGTTATGTCATTTATAACTATGCGATTGAAAAAGGCTGGAT  
TAGTTTAAGCTCATTTCAACAAGAAGATTGGACCAGTTTTTCATTTTGTAGACTGGA  
TTTGGTTAGCCACTGTTATCTTTTGC GGCTGTATTGTTTCATTAGTGATTGGCATGC  
GCCTCGCAAAGCGTTTTATTGTGCCAATTA ACTTCTTAGCCGAAGCAGCAAAAAA  
AATTAGTCACGGCGACCTCTCTGCTAGAGCTTACGATAATAGAATTC ACTCCGCCG  
AAATGTCGGAGCTTTTATATAATTTTAATGATATGGCTCAAAGCTAGAGGTTTCTG  
TAAAATGCGCAGGTTTGAATGCAGCCATCGCACATGAGTTAAGAACGCCTATA  
ACGATATTACAAGGTCGTTTACAAGGCATCATCGACGGTGTTTTTAAACCTGATGA  
AGTCCTATTTAAAAGCCTTTTAAATCAAGTTGAAGTTTTATCTCACTTAGTCGAAGA  
CTTACGGACTTTAAGCTTAGTAGAGAACCAGCAACTCCGGTTAAATTATGAATTGT  
TTGACTTTAAGGCGGTAGTTGAAAAAGTTCTTAAAGCATTGGAAGATCGTTTGGAT

CAAGCTAAGCTAGTACCAGA AACTTGACCTAACTTCCACTCCTGTATATTGCGACCG  
CCGTCGTATTGAGCAAGTTTTAATTGCTTTAATTGATAATGCTATACGCTATTACAT  
GCAGGCCAACTTAAAATTTCCCTCGGAAGTGGTATCACAAA AACTGGATATTA AAAAT  
TGAGGATGAAGGCCCCCGGCATTGCAACCGAGTTCCAAGACGATTTATTTAAGCCTT  
TCTTTAGATTAGAAGAATCAAGGAATAAAGAATCTGGCGGCACAGGTTTAGGTCTT  
GCTGTTGTACATGCAATTATTGTGGCACTGAAAGGCACTATTCAATATAGCAATCAA  
GGCTCGAAAAGTATTTTCACCATAAAAATTTCTATGAATAACTAA

>EU290753.1 *Acinetobacter baumannii* isolate BD322 AdeR (adeR) and AdeS genes, complete cds

ATGTTTGATCATTCTTTTTCTTTTGATTGCCAAGATAAAGTTATTCTTGTGGTAGAA  
GATGACTACGATATTGGCGACATTATTGAAAATTATTTAAAACGTGAAGGCATGAG  
TGTTATTTCGGGCCATGAATGGAAAGCAAGCGATTGAATTGCACGCTAGCCAACCCA  
TCGATTTAATCTTACTTGATATTA AATTACCCGAATTA AACGGTTGGGAAGTATTAA  
ATAAAAATACGCCAAAAAGCTCAGACTCCCGTGATCATGCTGACGGCGCTAGATCA  
AGATATTGATAAAGTTATGGCATTACGCATAGGTGCAGATGACTTTGTGGTGAAGC  
CTTTTAACCCAAATGAAGTCGTCGCTAGAGTTCAGGCAGTTTTAAGACGTA CTAG  
TTTGCAAATAAGGCAACTAATAAAAATAA AACTCTATAAAAATATTGAAATTGATAACC  
GACTCATAGCGTTTATATACACTCTGAGAATAAGAAAATCTTGCTTAATCTGACG  
CTAACTGAATATAAAATTATTTCA TTCATGATTGACCAACCTCATAAAGTTTTTACGC  
GCGGAGAACTTATGAATCACTGCATGAATGATAGCGATGCACTAGAGCGAACCCT  
AGATAGCCATGTAAGTAAGCTGAGAAAAAA AACTAGAAGAACAAGGCATATTTCAA  
ATGTTAATTAATGTGCGTGGCGTGGGATATAGGCTGGATAATCCCCCAGCTGCAAA  
AGATGACGCCTAAATAATATTA AAAAATAGCTAGGGAATATTTTATGAAAAGTAAGT  
TAGGAATTAGTAAGCAACTTTTTATTGCCCTAACTATTGTAAATTTAAGCGTTACGC  
TATTTTCTGTAGTACTGGGTTATGTCATTTATAACTATGCGATTGAAAAGGCTGGA  
TTAGTTTAAGCTCATTTCACAAGAAGATTGGACCAGTTTTTCATTTTGTAGACTGG  
ATTTGGTTAGCCACTGTTATCTTTT GCGGCTGTATTATTTTCATTAGTGATTGGCATGC  
GCCTCGCAAAGCGTTTTATTGTGCCAATTA AACTTCTTAGCCGAAGCAGCAAAAAA  
AATTAGTCACGGCGACCTCTCTGCTAGAGCTTACGATAATAGAATTCACTCCGCTG  
AAATGTCGGAGCTTTTATATAATTTA ATGATATGGCTCAAAGCTAGAGGTTTCTG  
TTAAAATGCGCAGGTTTGGAATGCAGCCATCGCACATGAGTTAAGAACGCCTATA  
ACGATATTACAAGGTCGTTTACAAGGCATCATCGACGGTGTTTTTAAACCTGATGA  
AGTCCTATTTAAAAGCCTTTTAAATCAAGTTGAAGTTTTATCTCACTTAGTCGAAGA  
CTTACGGACTTTAAGCTTAGTAGAGA ACCAGCAACTCCGGTTAAATTATGAATTGT  
TTGACTTTAAGGCGGTAGTTGAAA AAGTTCTTAAAGCATTGGAAGATCGTTTGGAT  
CAAGCTAAGCTAGTACCAGA AACTTGACCTAACTTCCACTCCTGTATATTGCGACCG  
CCGTCGTATTGAGCAAGTTTTAATTGCTTTAATTGATAATGCTATACGCTATTACAT  
GCAGGCCAACTTAAAATTTCCCTCGGAAGTGGTATCACAAA AACTGGATATTA AAAAT  
TGAGGATGAAGGCCCCCGGCATTGCAACCGAGTTCCAAGACGATTTATTTAAGCCTT  
TCTTTAGATTAGAAGAATCAAGGAATAAAGAATCTGGCGGCACAGGTTTAGGTCTT  
GCTGTTGTACATGCAATTATTGTGGCACTGAAAGGCACTATTCAATATAGCAATCAA  
GGCTCGAAAAGTATTTTCACCATAAAAATTTCTATGAATAACTAA

>EU290752.1 *Acinetobacter baumannii* isolate LU324 AdeR (adeR) and AdeS (adeS) genes, complete cds

ATGTTTGATCATTCTTTTTCTTTTGATTGCCAAGATAAAGTGATTCTTGTGGTAGAA  
GATGACTACGATATTGGCGACATTATTGAAAATTATTTAAAACGTGAAGGCATGAG  
TGTTATTTCGGGCCATGAATGGAAAGCAAGCGATTGAATTGCACGCTAGCCAACCCA  
TCGATTTAATCTTACTTGATATTA AATTACCCGAATTA AACGGTTGGGAAGTATTAA  
ATAAAAATACGCCAAAAAGCTCAGACTCCCGTGATCATGCTGACGGCGCTAGATCA  
AGATATTGATAAAGTTATGGCATTGCGCATAGGTGCAGATGACTTTGTGGTGAAGC

CTTTTAACCCAAATGAAGTCGTCGCTAGAGTTCAGGCAGTTTTTAAGACGTACTCAG  
TTTGCAAACAAGGCAACTAATAAAAATAAACTCTATAAAAATATTGAAATTGATAC  
CGACTCATAGCGTTTATATACTCTGAGAATAAGAAAATCTTGCTTAATCTGAC  
GCTGACTGAATATAAAATTATTTTCATTCATGATTGACCAACCTCATAAAGTTTTTAC  
GCGCGGAGAACTTATGAACCACTGCATGAATGATAGCGATGCACTAGAGCGAACC  
GTAGATAGCCATGTGAGTAAGCTAAGAAAAAACTAGAAGAACAAGGCATATTTTC  
AAATGTTAGTTAATGTGCGTGGCGTGGGATATAGGCTAGATAATCCCCTAGCTGTAA  
AAGATGATGCCTAAATAATATTAATAAATATGGCTAGGAAATATTTTATGAAAAGTAA  
GTTAGGAATTAGTAAACAACCTTTTTATTGCCTTAACCTATTGTAAATTTAAGCGTTAC  
GCTTTTTTCAGTAGTATTGGGTTATGTCATTTATAACTATGCGATTGAAAAAGGCTG  
GATTAGTTAAGCTCATTTCACAAGAAGATTGGACCAGTTTTTCATTTTGTAGACT  
GGATTGGTTAGCCACTGTTATCTTTTGC GGCTGTATTATTTTCATTAGTGATTGGCAT  
GCGCCTCGCAAAGCGTTTTATTGTGCCAATTAACCTTCTTAGCCGAAGCGGCAAAA  
AAAATTAGTCACGGCGACCTCTCTGCTAGAGCTTACGATAACCGAATTCCTCCGC  
CGAAATGTCGGAGCTTTTATATAATTTTAATGATATGGCTCAAAGCTAGAGGTTTC  
CGTCAAAAATGCGCAGGTTTGAATGCAGCTATCGCACATGAGTTAAGAACGCCT  
ATAACGATATTACAAGGTCGTTTACAGGGAATTATTGATGGCGTTTTTAAACCTGAT  
GAAGTCCTATTTAAAAGCCTTTTAAATCAAGTTGAAGGTTTATCTCACTTAGTCGA  
AGACTTACGGACTTTAAGCTTAGTAGAGAACCAGCAACTCCGGTTAAATTATGAAT  
TGTTTGACTTTAAGGCGGTAGTTGAAAAAGTTCTTAAAGCATTGGAAGATCGTTTG  
GATCAAGCTAAGCTAGTACTAGAACTTGACCTAACGTCCACTCCTGTATATTGCGA  
CCGCCGTCGTATTGAGCAAGTTTTAATTGCTTTAATTGATAATGCTATACGCTATTCA  
CATGCAGGCAAACCTTAAAATTTCTCGGAAGTGGTATCACAAAACCTGGATATTA  
AATTGAGGATGAAGGCCCGGCATTGCAACCGAGTTCCAAGACGATTTATTTAAG  
CCTTTCTTTAGATTAGAAGAATCAAGGAATAAAGAATTTGGCGGCACAGGTTTAGG  
TCTTGCTGTTGTACATGCAATTATTGTGGCATTGAAAGGCACTATTCAATATAGCAA  
TCAAGGCTCGAAAAGTGTTTTCCACCATAAAAATTTCTCTGAATAACTAA

### les sequences fasta proteiques des souches bacteriennes

WP\_063859831.1 MULTISPECIES: extended-spectrum class C beta-lactamase CMY-27  
[Gammaproteobacteria]  
MMKKSLLCALLLTASFSTFAAAKTEQQIADIVNRTITPLMQEQAIIPGMAVAVIYQGKP  
YYFTWQKADIANNHPVTQQTFLFELGSVSKTFNGVLGGDAIARGEIKLSDPVTKYWPE  
LTGKQWQGIRLLHLATYTAGGLPLQIPDDVRDKAALLHFYQNWQPQWTPGAKRLYA  
NSSIGLFGALAVKPSGMSYEEAMTRRVLQPLKLAHTWITVPQNEQKDYACGYREGKP  
VHVSPGQLDAEAYGVKSSVIDMARWVQANMDASHVQEKTQQGIALAQSRYWRIG  
DMYQGLGWEMLNWPLKADSIINGSDSKVALAALPAVEVNPPAPAVKASWVHKTGST  
GGFGSYVAFVPEKNL GIVMLANKSYPNPVRVEAAWRILEKLQ

WP\_032494802.1 extended-spectrum class A beta-lactamase SHV-129 [Escherichia coli]  
MRYIRLCIISLLATLPLAVHASPQPLEQIKQSESQLSGRVGMIEMDLASGRTLAWRAD  
ERFPMSTFKVVLFCGAVLARVDAGDEQLERKIHQRQDLVDYSPVSEKHLADGMTV  
GELCAAATMSDNSAANLLLATVGGPAGLTAFLRQIGDNVTRLDRWETELNEALPGD  
ARDTTTPASMAATLRKLLTSQRLSARSQRLLQWMVDDRAGPLIRSVLPAGWFIAD  
KTGASKRGARGIVALLGPNNKAERIVVIYLRDTPASMAELDQQIAGIGAALIEHWQR

>WP\_063860064.1 extended-spectrum class A beta-lactamase CTX-M-58 [Escherichia coli]  
MVKKSLRQFTLMATATVTL LGSVPLYAQTADVQQKLAELERQSGGRLGVALINTAD  
NSQILYRADERFAMCSTSKVMAVAVLKKSESEPNLLNQRVEIKKSDLVNYNPIAEKH

VDGTMSLAELSAAALQYSDNVAMNKLISHVGGPASVTAFARQLGDETFRLDRRTETTL  
NTAIPGDPRDTTSPRAMAQTLRNLTGKALGDSQRAQLVTWMKGNTTGAASIQAGL  
PASWVVGDKTGSVDYGTNDIAVIWPKDRAPLILVYFTQPQPKAESRRDVLASAAK  
IVTNGL

>WP\_063859840.1 class C beta-lactamase CMY-40 [Escherichia coli]  
MMKKSLLCCALLLTASFSTFAAAKTEQQIADIVNRTITPLMQEQAIIPGMAVAVIYQGKP  
YYFTWVGKADIANNHPVTQQTLFELGSVSKTFNGVLGGDAIARGEIKLSDPVTKYWPE  
LTGKQWQGISLLHLATYTAGGLPLQIPDDVTDKAALLRFYQNWQPQWTPGAKRLYA  
NSSIGLFGTLAVKPSGMSYEEAMTRRVLQPLKLAHTWITVPQSEQKDYAWGYREGKP  
VHVSPGQLDAEAYGVKSSVIDMAHWVQANMDASHVQEKTLQOGIELAQSRYWRIG  
DMYQGLGWEMLNWPLKADSIINGSDSKVALAALPAVEVNPPAPAVKASWVHKTGYT  
GGFGSYVAFVPEKNLGIVMLANKSYPNPVRVEAAWRILEKLQ

>WP\_023280043.1 inhibitor-resistant broad-spectrum class A beta-lactamase SHV-26  
[Klebsiella pneumoniae]  
MRYIRLCIISLLATLPLAVHASPOPLEQIKLSESQLSGRVGMIEMDLASGRTLTAWRAD  
ERFPMSTFKVVLCGAVLARVDAGDEQLERKIHVRQQDLVDYSPVSEKHLADGMTV  
GELCAAITMSDNSAANLLLATVGGPAGLTAFLRQIGDNVTRLDRWETELNEALPGD  
ARDTTTPASMTATLRKLLTSQRLSARSQRQLLQWMVDDRVAAGPLIRSVLPAGWFIAD  
KTGAGERGARGIVALLGPNNKAERIVVIYLRDTPASMAERNQQIAGIGAALIEHWQR

>WP\_063864671.1 MULTISPECIES: broad-spectrum class A beta-lactamase SHV-25  
[Klebsiella]  
MRYIRLCIISLLAALPLAVHASPOPLEQIKQSESQLSGRVGMIEMDLASGRTLTAWRAD  
ERFPMSTFKVVLCGAVLARVDAGDEQLERKIHVRQQDLVDYSPVSEKHLADGMTV  
GELCAAITVSDNSAANLLLATVGGPAGLTAFLRQIGDNVTRLDRWETELNEALPGD  
ARDTTTPASMAATLRKLLTSQRLSARSQRQLLQWMVDDRVAAGPLIRSVLPAGWFIAD  
KTGAGERGARGIVALLGPNNKAERIVVIYLRDTPASMAERNQQIAGIGAALIEHWQR

>WP\_032494844.1 carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase KPC-11 [Klebsiella  
pneumoniae]  
MSLYRRLVLLSCLSWPLAGFSATALTNLVAEPFAKLEQDFGGSIGVYAMDTGSGATVS  
YRAEERFPLCSSFKGFLAAAVLARSQQAGLLDTPIRYGKNALVLWSPISEKYLTGM  
TVAELSAAAVQYSDNAAANLLLKELGGPAGLTAFMRSIGDITFRLDRWELELNSAIPG  
DARDTSSPRAVTESLQKLLTGSALAAPQRQQFVDWLKGNTTGNHRIRAAVPADWAV  
GDKTGTCGVYGTANDYAVVWPTGRAPIVLAVYTRAPNKDDKHSEAVIAAAARLAL  
GLGVNGQ

>ACA30420.1 AmpC beta-lactamase [Klebsiella pneumoniae]  
MMKKSLLCCALLLTASFSTFAAAKTEQQIADIVNRTITPLMQEQAIIPGMAVAVIYQGKP  
YYFTWVGKADIANNHPVTQQTLFELGSVSKTFNGVLGGDAIARGEIKLSDPVTKYWPE  
LTGKQWQGIRLLHLATYTAGGLPLQIPDDVTDKAALLHFYQNWQPQWTPGAKRLYA  
NSSIGLFGALAVKPSGMSYEEAMTRRVLQPLKLAHTWITVPQNEQKDYAWGYREGK  
PVHVSPGQLDAEAYGVKSSVIDMARWVQANMDASHVQEKTLQOGIALAQSRYWRI  
GDMYQGLGWEMLNWPLKADSIINGSDSKVALAALPAVEVNPPAPAVKASWVHKTGS  
TGGFGSYVAFVPEKNLGIVMLANKSYPNPVRVEAAWRILEKLQ

>CAJ47131.2 beta-lactamase [Klebsiella pneumoniae]

MRYIRLCIISLLAALPLAVHASQPPELEQIKQSESQLSGRVGMIEMDLASGRTLTAWRAD  
ERFPMSTFKVVLGAVLARVDAGDEQLERKIHQRQDLVDYSPVSEKHLADGMTV  
GELCAAITMSDNSAANLLLATVGGPAGLTAFLRQIGDNVTRLDRWETELNEALPGD  
ARDTTTPASMAATLRKLLTSQRLSARSQRQLLQWMVEDRVAGPLIRSVLPAGWFIAD  
KTGAGERGARGIVALLGPNNKAERIVVIYLRDTPASMARNQQIAGIGAALIEHWQR

>AAA26647.1 beta-lactamase [Staphylococcus aureus]

MKKLIFLIAIALVLSACNSNSSHAKELNDLEKKNYNAHIGVYALDTKSGKEVKFNNDK  
RFAYASTSKAINSAILLEQVPYNKLNKKIHINKDDIVAYSPILEKYVVGKDITLKEIEAS  
MAYSDNTANNKIIKEIGGIKKVKQRLKELGDKVTNPVRYEIELNYSPKSKKDTSTPA  
AFGKTLNKLIANGKLSKENKKFLLDLMLNNSGDTLIKDGVSKDCKVADKSGQAIT  
ASRNDVAFVYPKGQSEPIVLVIFTNKDNKSDKPNDKLISSETAKSVMKEF

>KXA36907.1 beta-lactamase [Staphylococcus aureus]

MKKLIFLIVIALVLSACNSNSSHAKELNDLEKKNYNAHIGVYALDTKSGKEVKFNNDK  
RFAYASTSKAINSAILLEQVPYNKLNKKVHINKDDIVAYSPILEKYVVGKDITLKALIEAS  
MTYSDNTANNKIIKEIGGIKKVKQRLKELGDKVTNPVRYEIELNYSPKSKKDTSTPA  
AFGKTLNKLIANGKLSKENKKFLLDLMLNNSGDTLIKDGVPKDYKVADKSGQAIT  
ASRNDVAFVYPKGQSEPIVLVIFTNKDNKSDKPNKLISSETAKSVMKEF

>CPL71089.1 beta-lactamase [Staphylococcus aureus]

MKKLILLIAIALVLSACNSTSSHAKELNNLEKKNANIGVYALDTKSGKEVKFNADK  
RFAYASTSKAINSAILLEQVPYNKLNKKVHINKDDIVAYSPILEKYVVGKDITLKEIEAS  
MKYSDNTANNKIINEIGGIKKIKKRLKKGDKVTNPVRYEIELNYSPKSKKDTSTPA  
AFGKTLNKLIANGKLSKKNKNFLLDLMLNKNNGDTLIKDGVPKDYKVADKSGQAIT  
YASRNDVAFIYPKNQSEPIILVIFTNKDNKSDKPNDKLISSETAKNVINKF

>WP\_063864867.1 extended-spectrum class A beta-lactamase TEM-157 [Enterobacter  
cloacae]

MSIQHFRVALIPFFAAFCPLPVFAHPETLVKVKDAEDQLGARVGYIELDLNSGKILESFR  
PEERFPMSTFKVLLCGAVLSRIDAGQEQLGRRIHYSQSDLVEYSPVTEKHLTDGMT  
VRELCSAAITMSDNAAANLLLTTIGGPKELTAFLHNMGDHVTDLDRWEPELNEAIPND  
ERDTTTPVAMATTLRKLTLGELLTLASRQQLIDWMEADKLVAGPLLRSAALPAGWFIAD  
KSGAGERGSRGIIAALGPDGKPSRIVVIYTTGSQATMDERNRQIAEIGASLIKHW

>WP\_032491180.1 MULTISPECIES: extended-spectrum class A beta-lactamase SHV-30  
[Enterobacterales]

MRYFRLCIISLLATLPLAVHASQPPELEQIKLSSESQSGSVGMIEMDLASGRTLTAWRAD  
ERFPMSTFKVVLGAVLARVDAGDEQLERKIHQRQDLVDYSPVSEKHLADGMTV  
GELCAAITMSDNSAANLLLATVGGPAGLTAFLRQIGDNVTRLDRWETELNEALPGD  
ARDTTTPASMAATLRKLLTSQRLSARSQRQLLQWMVDDRAGPLIRSVLPAGWFIAD  
KTGASERGARGIVALLGPNNKAERIVVIYLRDTPASMAERNQQIAGIGAALIEHWQR

>WP\_045309142.1 cephalosporin-hydrolyzing class C beta-lactamase ACT-47 [Enterobacter  
hormaechei]

MMKKSLLCCALLGISCSALAAPVSEKQLAEVVANTVTPLMKAQSIPGMVAVIYQGK  
PHYFTFGKADIAASKPVTPQTLFELGSISKTFTGVLGGDAIARGEISLDDPVTRYWPQL  
TGKQWQGIRMLDLATYTAGGLPLQVPDEVTDNAALLRFYQNWQPQWKPQTTRLYA  
NASIGLFGALAVKPSGMGYEQAMTTRVLKPLKLDHTWINVPKAEAAHYAWGYRDG

KAVRVSPGMLDAQAYGVKTNVQDMANWVMANMAPEKVADASLKQGISLAQSRYW  
RIGSMYQGLGWEMLNWPVEANTVIEGSDSKVALAPLPVAEVNPPAPPVKASWVHKT  
GSTGGFGSYVAFIPEKQIGIVMLANKSYPNPARVEAAYHILDALQ

>WP\_045309142.1 cephalosporin-hydrolyzing class C beta-lactamase ACT-47 [Enterobacter hormaechei]

MMKKSLLCCALLLGLSCSALAAPVSEKQLAEVVANTVTPLMKAQSIPGMAVAVIYQGK  
PHYYTFGKADIAASKPVTPQTLFELGSISKTFTGVLGGDAIARGEISLDDPVTRYWPQL  
TGKQWQGIRMLDLATYTAGGLPLQVPDEVTDNAALLRFYQNWQPQWKPGTTRLYA  
NASIGLFGALAVKPSGMGYEQAMTTRVLKPLKLDHTWINVPKAEAAHYAWGYRDG  
KAVRVSPGMLDAQAYGVKTNVQDMANWVMANMAPEKVADASLKQGISLAQSRYW  
RIGSMYQGLGWEMLNWPVEANTVIEGSDSKVALAPLPVAEVNPPAPPVKASWVHKT  
GSTGGFGSYVAFIPEKQIGIVMLANKSYPNPARVEAAYHILDALQ

>WP\_023315250.1 MULTISPECIES: cephalosporin-hydrolyzing class C beta-lactamase ACT-16 [Enterobacter]

MMKKSLLCCALLLGLSCSALAAPVSEKQLAEVVANTVTPLMKAQSVPGMAVAVIYQGK  
KSHYYTFGKADIAANKPVTPQTLFELGSISKTFTGVLGGDAIARGEISLDDPVTRYWP  
QLTGKQWQGIRMLDLATYTAGGLPLQVPDEVTDNASLLRFYQNWQPQWKPGTTRLY  
ANASIGLFGALAVKPSGMPYEQAMTTRVLKPLKLDHTWINVPKAEAAHYAWGYRDG  
KAVRVSPGMLDAQAYGVKTNVQDMANWVMANMAPEKVADASLKQGIALAQSRY  
WRIGSMYQGLGWEMLNWPVEANTVVEGSDSKVALAPLPVAEVNPPAPPVKASWVH  
KTGSTGGFGSYVAFIPEKQIGIVMLANKSYPNPARVEAAYHILEALQ

>AAQ73498.1 AmpC beta-lactamase [Enterobacter cloacae]

MMKKSLLCCALLLGLSCSALAAPVSEKQLAEVVANTVTPLMKAQSVPGMAVAVIYQGK  
KSHYYTFGKADIAANKPVTPQTLFELGSISKTFTGVLGGDAIARGEISLDDPVTRYWP  
QLTGKQWQGIRMLDLATYTAGGLPLQVPDEVTDNASLLRFYQNWQPQWKPGTTRLY  
ANASIGLFGALAVKPSGMPYEQAMTTRVLKPLKLDHTWINVPKAEAAHYAWGYRDG  
KAVRVSPGMLDAQAYGVKTNVQDMANWVMANMAPEKVADASLKQGIALAQSRY  
WRIGSMYQGLGWEMLNWPVEANTVVEGSDSKVALAPLPVAEVNPPAPPVKASWVH  
KTGSTGGFGSYVAFIPEKQIGIVMLANKSYPNPARVEAAYHILEALQ

>BEV74606.1 ADC type class C beta-lactamases [Acinetobacter baumannii]

MRFKKISCLLSPLFIFSTSIYAGNTPKDQEIKKLVDQNFKPLLEKYDVPGMAGVVIQN  
NKKYEMYYGLQSVQDKKAVNSSTIFELGSVSKLFTATAGGYAKNKGKISFDDTPGKY  
WKELKNTPIDQVNLQLATYTSGNLALQFPDEVQTDQQVLTFFKDWQPKNPIGEYRQ  
YSNPSIGLFGKVVALSMNKPFDQVLEKTIFPALGLKHSYVNVPKTQMQNYAFGYNQE  
NQPIRVNPGPLDAPAYGVKSTLPDMLSFIHANLNPQKYPADIQRAINETHQGRYQVNT  
MYQALGWEEFSYPATLQTLDSNSEQIVMKPNKVTASKEPSVKMYHKTGSTNGFGT  
YVVFIPKENIGLVMLTNKRIPNEERIKAAYAVLSAIKK

>WP\_063860502.1 carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase GES-14 [Acinetobacter baumannii]

MRFIHALLLAGIAHSAYASEKLTFFKTDLEKLEREKAAQIGVAIVDPQGEIVAGHRMAQ  
RFAMCSTFKFPLAALVFERIDSGTERGDRKLSYGPDMIWVSPATERFLASGHMTVLE  
AAQAAVQLSDNGATNLLLREIGGPAAMTQYFRKIGDSVSRLLDRKEPEMSDNTPGDLR  
DTTTPIAMARTVAKVLYGGALTSTSTHTIERWLIGNQTGDATLRAGFPKDWVVGKGT  
GTCANGARNDIGFFKAQERDYAVAVYTTAPKLSAVERDELVASVGQVITQLILSTDK

### **National Center for Biotechnology Information (NCBI) :**

National Center for Biotechnology Information (NCBI) est un institut américain fondé en 1988 et situé à Bethesda, dans le Maryland. Il fait partie de la Bibliothèque nationale de médecine des États-Unis et est financé par le gouvernement.

#### **\*Role et mission de NCBI :**

Le NCBI joue un rôle important dans l'avancement de la science et de la santé en donnant accès à l'information biomédicale et génomique. Bien qu'il n'existe pas de base de données unique le NCBI développe et gère diverses bases de données telles que GenBank pour les séquences d'ADN et PubMed pour la littérature biomédicale. De plus NCBI fournit des outils tels que BLAST pour les recherches de similarité de séquences et Entrez pour les recherches dans les bases de données. Le NCBI est une ressource importante pour les outils et services bioinformatiques qui contribuent à la compréhension des processus moléculaires et génétiques liés à la santé et à la maladie.