
CHIMIE BIOLOGIQUE. — *Mode d'action de la pénicilline chez Staphylococcus aureus. Inhibition d'un système enzymatique extrait des bactéries.* Note de MM. FRANÇOIS GROS, MIRKO BELJANSKI et MICHEL MACHEBOEUF, présentée par M. Maurice Javillier.

La pénicilline inhibe le catabolisme bactérien de l'acide uridylique et plus encore celui de l'acide guanylique. Parmi les dérivés de ces mononucléotides, seuls les nucléosides ont leur catabolisme bloqué par l'antibiotique. L'action inhibitrice de la pénicilline porte sur un système enzymatique que nous avons pu extraire des bactéries.

Les recherches antérieures ⁽¹⁾, ⁽²⁾, ⁽³⁾ ont montré que la pénicilline inhibe le catabolisme de l'acide ribonucléique et des mononucléotides chez diverses espèces microbiennes. Mais on ignorait le mécanisme intime de l'interaction entre l'antibiotique et le métabolisme nucléique, c'est-à-dire la nature de l'étape sensible de ce métabolisme. Ce problème est envisagé ici chez *Staphylococcus aureus* (souche Oxford R1, sensible à 0,018 µg/ml).

Nous avons utilisé la technique manométrique de Warburg, car le Staphylocoque est capable d'oxyder le ribose présent dans l'acide ribonucléique ou dans ses dérivés. Dans chaque cupule, 1^{ml} de suspension de bactéries (culture de 24 heures sur bouillon glucosé additionné d'extrait de foie) renfermant 25^{m5} de microbes (poids sec), est mis en présence du substrat (tampon phosphaté M/30, pH 7,2, volume total 2^{ml}).

Dans une première expérience, la pénicilline (Spécilline G) est incorporée à la dose de 1800^{m5} (concentration élevée permettant d'éliminer d'emblée les étapes totalement insensibles). On mesure la consommation d'oxygène (température 37°C). Des témoins sans substrat permettent de soustraire le taux de respiration endogène.

(1) GROS et MACHEBOEUF, *Comptes rendus*, 224, 1947, p. 858.

(2) GROS et MACHEBOEUF, *Ann. Inst. Past.*, 74, 1948, p. 368.

(3) KRAMPITZ et WERKMAN, *Arch. of Biochem.*, 12, 1947, p. 57.

Substrats.	Concentration (%)	QO ₂ par mg (poids sec) après 10 heures.		Taux d'inhibition (%)
		sans pénicilline.	avec pénicilline.	
Acide ribonucléique.....	1,5	6,2	2,0	67,7
» adénylique.....	0,7	6,0	6,3	0
» guanylique.....	0,7	6,8	1,8	73
» cytidylique.....	0,7	34,3	34,0	0
» uridylique.....	0,5	8,1	5,7	30
Adénosine.....	0,5	35,9	35,2	2
Guanosine.....	0,5	25,2	14,6	42
Cytidine.....	0,5	8,5	8,6	0
<i>d</i> -ribose.....	0,7	99,7	100,4	0
Ribose-5-phosphate.....	0,75	15,0	17,0	0

1° La pénicilline inhibe fortement l'oxydation du ribose de l'acide ribonucléique.

2° Deux nucléotides ont leur métabolisme perturbé : *acide guanylique* et, à degré moindre, *acide uridylique*. La pénicilline est sans influence sur l'oxydation des autres mononucléotides.

3° La pénicilline inhibe aussi l'oxydation de la *guanosine*. Par contre, elle n'a pas d'action pour les autres nucléosides étudiés (*).

4° Aucune modification ne s'observe dans la vitesse ou le taux d'oxydation du ribose lui-même ou du ribose-5-phosphate.

Des expériences avec des doses plus faibles d'antibiotique ont montré que *l'inhibition de l'oxydation de l'acide guanylique est encore considérable (65 %) avec seulement 60 µg/ml.*

A la suite de ces études manométriques, nous avons vérifié chimiquement que la pénicilline inhibe : 1° la déphosphorylation de l'acide guanylique (inhibition 70 % après 10 heures par 12 µg/ml de pénicilline); 2° la transformation de la guanosine en guanine et ribose (inhibition 40 % après 10 heures avec 600 µg/ml). Par contre, la pénicilline n'agit pratiquement pas sur la déphosphorylation de l'acide adénylique.

Les actions de la pénicilline rapportées ici sont bien dues à l'inactivation d'un système enzymatique (et non à des modifications de la perméabilité cellulaire); nous avons en effet obtenu, par broyage de staphylocoques en eau distillée, puis centrifugation à 15000 tours/min, *une solution qui oxyde les*

(*) Signalons que la Streptomycine (200 µg/ml) est sans action sur l'oxydation de l'acide guanylique ou de la guanosine par le Staphylocoque étudié.

acides guanylique et adénylique. La pénicilline à dose aussi faible que $30 \mu\text{g/ml}$ inhibe totalement (94 %) l'oxydation de l'acide guanylique et influence très peu l'oxydation de l'acide adénylique (même avec $120 \mu\text{g/ml}$).

Substrat.	Concentration (%).	QO ₂ par mg (poids sec) après 10 heures		Taux d'inhibition (%).
		sans pénicilline.	avec pénicilline (30 g/ml).	
Acide adénylique.....	0,7	9,2	8,2	10
Acide guanylique.....	0,7	7,9	0,4	94

Ces expériences prouvent que la pénicilline empêche, chez Staphylococcus aureus, l'utilisation des combinaisons nucléiques de la guanine. Elles constituent le premier exemple d'inhibition directe par l'antibiotique d'un système enzymatique non lié aux cellules.

(Extrait des *Comptes rendus des séances de l'Académie des Sciences*,
t. 231, p. 184-186, séance du 10 juillet 1950).