

6.

ÉTUDES DE SOUCHES BACTÉRIENNES RÉSISTANTES A DES ANTIBIOTIQUES COMPARAISON AVEC DES SOUCHES SENSIBLES DE MÊMES ESPÈCES

PAR Mirko BELJANSKI (1)

RÉSUMÉ ET RAPPEL DES CONCLUSIONS

I. — Une souche bactérienne hautement résistante à un antibiotique diffère de la souche sensible dont elle dérive par divers caractères même si on l'étudie en culture *indépendamment de toute trace de l'antibiotique*.

1° Lors de l'inoculation dans un milieu de culture, dans les conditions de nos expériences, la souche résistante présente une période de latence notablement plus longue que celle de la souche sensible. Ceci est vrai pour toutes les souches des deux espèces bactériennes que nous avons étudiées : *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli*, quelle que soit la substance antibiotique contre laquelle la souche est résistante (streptomycine, pénicilline, para-amino-phényl-sulfamide, azoture de sodium).

2° Chaque fois que nous avons comparé pendant leur prolifération une souche résistante à une souche normale de même espèce, nous avons constaté que la souche résistante accumule au début de sa croissance active (début de la phase exponentielle de croissance) une proportion beaucoup plus grande d'un certain type d'acide nucléique. Dans les cas de trois substances antibiotiques, *streptomycine*, *pénicilline* et *azoture de sodium*, c'est uniquement l'acide ribonucléique dont l'accumulation est anormalement grande. Dans le cas du *para-amino-phényl-sulfamide*, au contraire, c'est l'acide désoxyribonucléique qui s'accumule en excès.

Pour tous les autres constituants cellulaires que nous avons étudiés : protéines, orthophosphates acido-solubles, acide désoxyribonucléique et mononucléotides puriques on ne décèle aucune différence significative entre souche sensible et souche résistante et ceci confère un caractère de spécificité remarquable à l'observation faite pour l'acide ribonucléique.

En somme, la résistance aux antibiotiques s'accompagne toujours dans nos

(1) Thèse présentée pour l'obtention du titre de Docteur ès Sciences le 30 juin 1951, devant la Faculté des Sciences de Paris.

expériences d'une modification très nette de certains processus biochimiques et c'est avant tout le métabolisme des acides nucléiques qui est modifié, mais ce n'est pas pour toutes les substances antibiotiques, le même type d'acide nucléique qui est en cause.

Nous avons vainement cherché à mettre en évidence une différence entre les fractions nucléoprotéiques extraites par des méthodes semblables, d'une part, de souches sensibles, d'autre part, de souches résistantes de même espèce. L'analyse chimique et l'étude microchromatographique n'ont pas décelé de différence significative entre ces nucléoprotéines. Enfin, les nucléoprotéines d'une souche résistante n'ont pas été capables d'induire des bactéries d'une souche sensible de même espèce à se transformer en bactéries résistantes. Il semble donc que ce soit plutôt la vitesse que le résultat qualitatif de certaines étapes du catabolisme des nucléotides qui est anormale dans les souches résistantes.

II. — L'étude comparative des bactéries résistantes et des bactéries sensibles, en présence de l'antibiotique a permis diverses observations.

Toutes les souches étudiées consomment plus d'oxygène lorsque leur suspension non proliférante est additionnée d'acide ribonucléique ou de l'un de ses dérivés cataboliques : acide adénylique, acide guanylique, acide uridylique, acide cytidylique, adénosine, guanosine, uridine, cytidine, ribose-5-phosphate ou d-ribose. Si l'on ajoute de la pénicilline à l'émulsion, on observe une très forte inhibition de la consommation d'oxygène si le dérivé ribonucléique a de la guanine comme constituant (acide ribonucléique lui-même ou acide guanylique ou guanosine). Lorsqu'il s'agit d'un dérivé nucléique sans guanine, l'action de la pénicilline est nulle (cas des dérivés de l'adénine ou de la cytosine) ou très faible (cas des dérivés de l'uridine).

Si l'on s'adresse à une souche bactérienne pénicillino-résistante l'inhibition de la consommation d'oxygène en présence de dérivés guanyliques est beaucoup moindre que pour les souches sensibles.

Tous ces faits sont en faveur des conceptions de GROS et MACHEBŒUF (141) plaçant au niveau du catabolisme des ribomononucléotides le point central d'action de la pénicilline ; ces faits permettent en outre de localiser plus spécialement cette action sur les dérivés ribonucléotidiques guanyliques.

L'action inhibitrice de la pénicilline porte bien sur un système enzymatique ; nous avons en effet pu obtenir des extraits bactériens, débarrassés de toute cellule et de tout fragment cellulaire, qui catalysent *in vitro* l'oxydation des ribomononucléotides et des nucléosides. Or, l'action de notre extrait sur les dérivés guanyliques est considérablement inhibée par des doses très minimes de pénicilline. L'antibiotique se comporte donc ici typiquement comme inhibiteur d'un système enzymatique.

(Institut Pasteur, Paris, Service de chimie biologique).

BIBLIOGRAPHIE

1. KOSSIAKOFF (G.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1887, 1, p. 465.
2. ABBOTT (A. C.). — *John Hopkins Hosp. Bull.*, 1891, 2, p. 50.
3. DAVENPORT (C. B.) and NEAB (H. V.). — *Arch. Entw. Mech. Org.*, 1895, 2, p. 564.
4. DANYSZ (J.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1900, 14, p. 641.
5. POWELL (H. M.) and JAMIESON (H. A.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 1942, 49, p. 387-389.
6. WAKSMAN (S. A.). — 1947 « Microbial Antagonisme and Antibiotic Substances ». Ed. The Commonwealth Fund, 2^e ed. N. Y.
7. KLEIN (M.). — *J. Bact.*, 1947, 53, p. 463.
8. ALEXANDER (H. E.) and LEIDY (G.). — *J. exp. Med.*, 1947, 85, p. 329.
9. WILLISTON (E. H.) and YOUMANS (G. P.). — *Am. Rev. Tuberc.*, 1947, 55, p. 536.
10. MILLER (C. P.) and BOHNHOFF (M.). — *J. Bact.*, 1947, 54, p. 8.
11. PASTEUR (L.) et JOUBERT (F.). — *C. R. Ac. Sc. Paris*, 1877, 85, p. 101.
12. BOGENDORFER (L.). — *Ztschr. d. f. Ges. exp. Med.*, 1924, 41, p. 620. Extrait du *Centbl. f. Bakteriolog.*, 1^{re} ref., 1924, 77, p. 372.
13. IVERSON (W. P.) and WAKSMAN (S. A.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1948, 69, p. 586 et GREEN (S. R.) and WAKSMAN (S. A.). — *Ibid.*, 67, p. 281.
14. DUBOS (R. J.). — *J. Am. Med. Ass.*, 1944, 124, p. 633.
15. KLIMEK (J. W.), CAVALLITO (C. J.) and BAILEY (J. H.). — *J. Bact.*, 1946, 51, p. 580.
16. WAKSMAN (S. A.). — Voir réf. 6.
17. CHAIN (E.) and FLOREY (H. W.). — *Ann. Rep. Prog. Chem. for 1943; Chem. Soc.*, 1944, 40, p. 180.
18. WAKSMAN (S. A.) and SCHATZ (A.). — *J. Am. Pharm. Ass.*, 1945, 34, 273.
19. GRATIA (A.). — *Bull. Acad. Roy. Med. de Belgique*, mai 1934, p. 285.
20. WELSCH (M.). — *Proc. Third. Intern. Cong. f. Microb.*, 1939, p. 260.
- 20 a. WAKSMAN (S. A.) and SCHATZ (A.). — *J. Am. Pharm. Ass. (Sci. Ed.)*, 1945, 34, p. 273.
21. WAKSMAN (S. A.) and WOODRUFF (H. B.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1943, 46, p. 299.
22. WAKSMAN (S. A.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1944, 55, p. 66; *J. Bact.*, 1943, 46, p. 299.
23. FRIED (J.) and WINTERSTEINER (O.). — *Science*, 1945, 101, p. 613.
24. CARTER (H. E.), CLARK (R. K.), DICKMAN (S. R.), LOO (Y. H.), SKELL (P. S.) and STRONG (W. A.). — *J. Biol. Chem.*, 1945, 160, p. 337.
25. CARTER (H. E.), CLARK (R. K.), DICKMAN (S. R.), LOO (Y. H.), MEEK, SKELL (P. S.), STRONG (W. A.), ALBERT (J. T.), BARTZ (Q. R.), BINNLEY (S. B.), CROOKES (H. M.), HOOPER (J. I. R.) and REBSTOCK (M. G.). — *Science, N. Y.*, 1946, 103, p. 53; 1946, 103, p. 540.
26. SAKAGUCHI. — *J. Bioch. (Japon)*, 1925, 5, p. 25.
27. SCHATZ (A.), BUGIE (E.) and WAKSMAN (S. A.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1944, 55, p. 66.
28. WAKSMAN (S. A.). — *Science*, 1945, 102, p. 40.
29. VINCENT (H.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1944, 55, p. 162.
30. LOO (Y. H.) et ses coll. — *J. Bact.*, 1945, 50, p. 701.
31. STEBBINS (R. B.) and ROBINSON (H. J.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1945, 59, p. 255.
32. PRÉVOT (A. R.). — *Bull. Acad. Méd.*, 1947, 131, p. 78.
33. SCUDI (J. V.), BOXER (G. E.) and JELINEK (V. C.). — *Science*, 1946, 104, p. 486.
34. CHABBERT (Y.) et SUREAU (B.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1947, 73, p. 1442.
35. WAKSMAN (S. A.), REILLY and SCHATZ (A.). — *Proc. Nat. Ac. Sc. U. S. A.*, 1945, 31, p. 157.
36. DONOVICK (R.), HAMRE (D.), KAVANAGH (F.) and RAKE (G.). — *J. Bact.*, 1945, 50, p. 623.
37. BONDI (A.), OITENBERG (D.), DIETZ (C. C.) and BROWN (C. L.). — *J. Am. Med. Ass.*, 1946, 132, p. 634.
38. GRAESSELE (O. E.) and FROST (B.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1946, 63, p. 171 (p. 470).
39. SELIGMANN (E.) and WASSERMANN (M.). — *J. Imm.*, 1947, 57, p. 351.
40. GRUMBACH (F.), MOUSSET (H.) et BOYER (F.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1947, 73, p. 929.

41. STEENKEN (W.) and WOLINSKY (E.). — *J. Bact.*, 1949, **57**, p. 453.
42. BERKMAN (S.), HENRY (R. J.), HOUSEWRIGHT (R. D.) and HENRY (J.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1948, **68**, p. 65.
43. HENRY (J.), HENRY (R. J.), HOUSEWRIGHT (R. D.) and BERKMAN (S.). — *J. Bact.* 1948, **56**, p. 527.
44. MILLER (C. P.). — *Ann. Inst. Med. U. S. A.*, 1948, **29**, p. 765.
45. PAINE (F. F.) and FINLAND (M.). — *J. Bact.*, 1948, **56**, p. 207.
46. KLEIN (M.) and KIMMELMAN (K. J.). — *J. Bact.*, 1946, **52**, p. 471.
47. MILLER (C. P.) and BOHNHOFF (M.). — *J. Am. Med. Ass.*, 1946, **130**, p. 485.
48. PRICE (C. W.), RANDALL (W. A.), CHANDER (V. L.) and REEDY (R. J.). — *J. Bact.* 1947, **53**, p. 481.
49. CIUCIA (M.), MESROBEANU (L.), RUSS (S.), MITRICIA (S. N.). — *Bull. Stiintij med. (Roumanie)*, 1949, **1**, n° 2.
50. OGINSKI (O. L.), SMITH (P. H.) and UMBREIT (W. W.). — *J. Bact.*, 1948, **58** p. 747.
51. GROS (F.) et MACHEBŒUF (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1948, **142**, p. 736.
52. REIMANN (H. A.), PRICE (A. H.) and ELIAS (W. F.). — *Arch. Intern. Med.* 1945, **76**, p. 269.
53. ROBERTSON (T. B.). — *Bioch. J.*, 1921, **15**, p. 595; *J. of Phys.*, 1921, **56**, p. 40.
54. MONOD (J.). — *Actualités Scientifiques et Industrielles*, 1942, **911**.
55. MELMGREN (H.) and HEDEN. — *Acta Path. Microb. Scand.*, 1947, **24**, p. 417.
56. LEVY (H. B.), SKUTCH (E. T.) and SCHADE (H. L.). — *Arch. Bioch.*, 1949, **2** p. 199.
57. BRACHET (J.). — *Actualités Biochimiques*, 1951, p. 1.
58. CAPERSSON (T.). — *Symposium Soc. exp. Biol. Nucleic Acid*, 1947.
59. MELMGREN (A.) and HEDEN. — *Acta Path. Microb. Scand.*, 1947, **24**, p. 448.
60. GROS (F.), MACHEBŒUF (M.) et JEULIN (S.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1948, **74**, p. 36.
61. GROS (F.), MACHEBŒUF (M.), RYBAK (B.) et LACAILLE (P.). — *Ann. Inst. Pasteur* 1949, **77**, p. 246.
62. GROS (F.), BELJANSKI (M.), MACHEBŒUF (M.), GRUMBACH (F.). — *C. R. Ac. Sc.* 1950, **230**, p. 875.
63. GROS (F.), RYBAK (B.), MACHEBŒUF (M.) et RAMBECH (U.). — *C. R. Ac. Sc.*, 194 **226**, p. 1550.
64. COHEN (S. S.). — *J. Biol. Chem.*, 1947, **168**, p. 211.
65. MEJBAUM (W.). — *Zeit. phys. Chem.*, 1939, **258**, p. 117.
66. BELJANSKI (M.) et MACHEBŒUF (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1949, **143**, p. 174.
67. ALBAUM (H. G.) and UMBREIT (W. W.). — *J. Biol. Chem.*, 1947, **167**, p. 370.
68. HOFFMAN (W. S.). — *J. Biol. Chem.*, 1927, **73**, p. 15.
69. GRÉGOIRE. — *Actualités Scientifiques et Industrielles*, 1945, **997**, p. 60.
70. LEIPERT (T.) und KUROKAWA (T.). — *Biochem. Zeit.*, 1932, **246**, p. 1.
71. BREDERECK (H.) und JOCHMANN (J.). — *Ber. chem. Gesell.*, 1942, **75**, p. 395.
72. CALVERY (H. O.). — *J. Biol. Chem.*, 1927, **73**, p. 73.
73. BREDEREK (H.) und RICHTER (G.). — *Ber. chem. Gesell.*, 1938, **71**, p. 718.
74. SCHNEIDER (W. C.). — *J. Biol. Chem.*, 1945, **161**, p. 293.
75. KEER (S. E.). — *J. Biol. Chem.*, 1940, **132**, p. 151.
76. MACHEBŒUF (M.) et DELSAL (J.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1943, **25**, p. 116.
77. DISCHE (Z.). — *Mikrochemie*, 1930, **8**, p. 4.
78. HAMMARSTEN (E.). — *Biochem. Zeit.*, 1924, **144**, p. 383.
79. BREDERECK (H.). — *Ergebn. Enzymforsch.*, 1938, **7**, p. 180.
80. KUNITZ (M.). — *J. Gen. Physiol.*, 1940, **24**, p. 15.
81. EULER (H. von). — *Ark. Kem. min. geol.*, 1948, **26 A**, n° 6, p. 1.
82. STEPHENSON (M.). — *Bacterial Metabolism*, éd. 1948.
83. BOIVIN (A.) et MESROBEANU (L.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **114**, p. 302.
84. MACHEBŒUF (M.). — *Symposium sur les protéines*. Rutgers University, 1951.
85. BRACHET (J.). — *Arch. Biol.*, 1937, **48**, p. 520.
86. COHEN (S. S.). — *J. Biol. Chem.*, 1948, **174**, p. 281.
87. SEVAG (G.). — *J. Biol. Chem.*, 1938, **124**, p. 423.
88. HENRY (H.). — *Nature*, 1945, **156**, p. 720.
89. AVERY (O. T.) and MORGAN (H. J.). — *J. exp. Med.*, 1925, **42**, p. 367.
90. COGHILL (R. D.). — *J. Biol. Chem.*, 1926, **70**, p. 439.
91. STULL (A.). — *J. Biol. Chem.*, 1929, **82**, p. 641.
92. SEVAG (M. G.), LACKMAN (D. B.) and SMOLENS (J.). — *J. Biol. Chem.*, 193 **124**, p. 425.

93. NORTHROP (H.). — *Science*, 1937, 86, p. 479.
94. CHAMBERS (L. A.) and FLOSDORF (E. W.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1936, 34, p. 631.
95. MUDD (S.), SHAW (C. H.), CZARNETZKY (E. J.) and FLOSDORF (E. W.). — *J. Imm.*, 1937, 32, p. 483.
96. CHARGAFF (E.) and SEIDEL (H. F.). — *J. Biol. Chem.*, 1949, 177, p. 417.
97. JOHNSON (F. B.) and BROWN (E. B.). — *J. Biol. Chem.*, 1922, 54, p. 721.
98. KHOUVINE (Y.) et LEVY-BORIS (M. L.). — *C. R. Ac. Sc.*, 1949, n° 10, 228, p. 870.
99. MIRSKY (A. E.) and POLLISTER (A. W.). — *J. gen. Physiol.*, 1946, 30, p. 117.
100. HEIDELBERGER (M.) and KENDALL (F. E.). — *J. Exp. Med.*, 1931, 54, p. 515.
101. THOMPSON (R. H. S.) and DUBOS (R. J.). — *J. Biol. Chem.*, 1938, 125, p. 68.
102. CONSDEN (R.), GORDON (A. H.) and MARTIN (A. J. P.). — *Bioch. J.*, 1944, 38, p. 224.
103. SEVAG (M. G.). — *Biochem Zeit.*, 1934, 273, p. 419.
104. KOSSEL (A.). — *Zeit. phys. Chem.*, 1879, 3, p. 284.
105. ADAMKIEVITZ (E.). — *Pflüger's Arch.*, 1874, 9, p. 156.
106. WILLIAMS (R. J.) and KIRBY (H.). — *Science*, 1948, 107, p. 481.
107. MUNIER (R.) et MACHEBŒUF (M.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1950, 31, p. 1144.
108. PARTRIDGE (S. M.). — *Nature*, 1946, 158, p. 270; BOULANGER. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1949, 31, p. 699.
109. STOKES (J. L.) and GUNESS (M.). — *J. Bact.*, 1946, 52, p. 195.
110. AVERY (L. L.) and McCARTY. — *J. Exp. Med.*, 1947, 85, p. 329.
111. McCARTY and AVERY (L. L.). — *J. Exp. Med.*, 1946, 83, p. 97.
112. BOIVIN (A.), DELAUNAY (A.), VENDRELY (R.) et LEHOULT (Y.). — *Experientia*, 1945, 1, p. 334.
113. BELLAMY (W. D.) and KLIMEK (J. W.). — *J. Bact.*, 1948, 55, p. 153.
114. HENRY (H.) and STACEY (M.). — *Nature*, 1943, 151, p. 671.
115. DUBOS (R. J.) and THOMPSON (R. H. S.). — *J. Biol., Chem.*, 1938, 124, p. 501.
116. BERKMAN (S.), HENRY (R. J.), HOUSEWRIGHT (R. D.) and HENRY (J.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1948, 68, p. 65.
117. GROS (F.) et MACHEBŒUF (M.), LACAILLE (P.) et RYBAK (B.). — *C. R. Ac. Sc.*, 1949, 228, p. 718.
118. SEIFFERT (G.). — *Dtsch. med. Wschfr.*, 1911, 37, p. 1004.
119. SHIGA. — *Z. Imm. Forsch.*, 1913, 18, p. 65.
120. WITKIN (E. M.). — *Genetics*, 1947, 32, p. 221.
121. MILLER (C. P.) and BOHNHOFF (M.). — *Science*, 1947, 105, p. 620.
122. MILLER (C. P.) and BOHNHOFF (M.). — *J. Bact.*, 1947, 54, p. 167.
123. SCHAEFFER (P.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1950, 78, p. 624.
124. STRAUSS (E.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1947, 64, p. 97.
125. SILVER (H. K.) and KEMPE (C. H.). — *J. Imm.*, 1948, 57, p. 270.
126. LEVADITI (C.). — *La Streptomycine et ses applications therap.*, 1947.
127. MORSE (M. L.) and CARTER (C. E.). — *J. Bact.*, 1949, 58, p. 317.
128. ABRAHAM (E. P.), CHAIN (E.) and HOLIDAY (E. R.). — *Brit. J. Exp. Path.*, 1942, 23, p. 103.
129. ABRAHAM (E. P.), CHAIN (E.), FLETCHER (C. M.), FLOREY (H. W.), GARDNER (A. D.), HEATLY (N. G.) and JENNINGS (M. A.). — *Lancet*, 1941, II, p. 177.
130. ABRAHAM (E. P.), CHAIN (E.), FLOREY (H. W.), SANDERS (A. G.), 1948, in the chemistry of Penicillin. *Princeton University Press*, chap. II C.
131. GARDNER (A. D.). — *Nature*, 1940, 146, p. 837.
132. SMITH (L. D.) and HAY (T.). — *J. Franklin Inst.*, 1942, 233, p. 598.
133. FISHER (A. M.). — *J. Bact.*, 1946, 52, p. 539.
134. DUFRENOY (J.) and PRAT (R.). — *J. Bact.*, 1947, 54, p. 283.
135. PRAT (R.) and DUFRENOY (J.). — *J. Bact.*, 1947, 54, p. 127.
136. MITCHELL (P.). — *Nature*, 1949, 164, p. 259.
137. GRAESSLE (O. E.) et FROST (M.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1946, 63, p. 171.
138. KLIMEK (J. W.), CAVALLITO (Ch. J.) and BAILLEY (J. H.). — *J. Bact.*, 1947, 55, p. 139.
139. VENDRELY (R.), TULASME (R.) et MINCK (R.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1948, 142, p. 237.
140. PARKER (R. F.) and MARSH (H. C.). — *J. Bact.*, 1946, 51, p. 181.
141. GROS (F.) et MACHEBŒUF (M.) et LACAILLE (P.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1948, 74, p. 368.

142. GROS (F.), MACHEBŒUF (M.) et LACAILLE (P.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1948, **75**, p. 320.
143. GALE (E. F.) and TAYLOR (E. S.). — *Nature*, 1946, **158**, p. 676.
144. GROS (F.) et MACHEBŒUF (M.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1948, **74**, p. 19.
145. HOTCHKISS (R. F.). — *J. Exp. Med.*, 1950, **91**, p. 551.
146. GALE (E. F.). — *Bioch. Journ.*, 1951, **48**, p. 286.
147. GROS (F.) et MACHEBŒUF (M.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1948, **74**, p. 378.
148. PARK (B. J.) and JOHNSON (M. J.). — *J. Biol. Chem.*, 1949, **179**, p. 585.
149. GROS (F.) et MACHEBŒUF (M.). — Congrès Copenhague, 1947.
150. TREFOUËL (J. et Mme), NITTI (F.) et BOVET (D.). — *C. R. Ac. Sc.*, 1935, p. 1694.
152. LWOFF (A.), NITTI (F.) et TREFOUËL (Mme). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1941, **67**, p. 173.
153. NITTI (F.) et TABONE (J.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1942, **68**, p. 360.
154. TABONE (J.), NITTI (F.) et MOUSSET (H.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1944, **70**, p. 366.
155. STEERS (E.) and SEVAG (M. G.). — *Arch. Bioch.*, 1949, **24**, p. 129 et 144.
156. CLIFTON (C. E.) and LOGAN (W. A.). — *J. Bact.*, 1939, **32**, p. 523.
157. SPIEGELMAN (S.), KAMEN (M. D.) and SUSSMAN (M.). — *Arch. Bioch.*, 1948, **18**, p. 409.
158. AUBEL (E.), GRUNBERG-MANAGO (M.) et SZULMEJSTER (J.). — *Bioch. et Biophys. Acta*, 1949, **3**, p. 442.
159. GRUNBERG-MANAGO (M.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1950, **79**, p. 77.
160. HENRY (J.), HENRY (R. J.), HOUSEWRIGHT (R. D.) and BERKMAN (S.). — *J. Bact.*, 1948, **56**, p. 527.
161. BERKMAN (S.), HENRY (R. J.), HOUSEWRIGHT (R. D.) and HENRY (J.). — *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1948, **68**, p. 65.
162. KRAMPITZ (L. O.) and WERKMAN (C. H.). — *Fed. Proc.*, 1950.
163. GROS (F.) et MACHEBŒUF (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1947, **141**, p. 360.
164. KRAMPITZ (L. O.) and WERKMAN (C. H.). — *Fed. Proc.*, 1946, **5**, p. 142.
165. GROS (F.) et MACHEBŒUF (M.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1948, **74**, p. 380.
166. GROS (F.) et RYBAK (B.). — *Helv. Chim. Acta*, 1948, **31**, p. 1853.
167. GROS (F.), BELJANSKI (M.) et MACHEBŒUF (M.). — *C. R. Ac. Sc.*, 1950, **231**, p. 184.
168. BREDERECK (H.). — *Ber. chem. Gesell.*, 1938, **71**, p. 718.
169. LEVENE (P. A.) and BASS (L. W.). — *Nucleic Acids Monograph Ser.* 1931.
170. BOIVIN (A.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1942, **24**, 139.