

Biochimie de la liaison phosphore-carbone *

par A. Cassaigne, A. M. Lacoste et E. Neuzil

(Laboratoire de biochimie médicale, Université de Bordeaux II, 146, rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux Cedex.)

A. Cassaigne



On connaît depuis longtemps l'existence de nombreuses substances organophosphorées naturelles renfermant les liaisons P – O – C et P – N; il a fallu toutefois attendre 1959 pour que Horiguchi et Kandatsu mettent en évidence chez un être vivant un nouveau type de composé caractérisé par une liaison covalente P – C (53). Le cycle du phosphore dans la biosphère venait ainsi de s'enrichir d'un nouveau maillon correspondant à des formes remarquablement stables du phosphore bioorganique.

Les biomolécules à liaison P – C

1. Ciliatine et composés apparentés

Parmi les principaux composés naturels possédant une liaison P – C (Figure 1), l'acide amino-2-éthyl phosphonique fut le premier identifié : isolé tout d'abord à partir des ciliés de la flore du rumen de mouton, on lui donna également le nom de ciliatine (53, 54). Par la suite, la répartition de cette substance s'est avérée beaucoup plus large puisqu'on l'a retrouvée, non seulement chez divers protozoaires (59, 50, 24, 71), mais également chez des bactéries (50, 105, 112), des champignons (131), des algues (50, 32), des spongiaires (106), de nombreux coelentérés (106, 69, 65, 99), des échinodermes (106), des annélides (106), des arthropodes (106, 28, 27), des mollusques gastéropodes (106, 99, 26, 48, 82, 84), lamellibranchés (106, 99, 48, 49, 118) et céphalopodes (106, 48). Chez les vertébrés, on a montré la présence de ciliatine dans divers tissus de mammifères polygastriques (60, 107, 62, 119, 122, 38, 121), mais aussi dans le foie de rat (88) et dans plusieurs tissus humains : hématies, aorte, myocarde, muscle squelettique, foie, cerveau (2, 4, 5).

Bien qu'elle apparaisse comme étant la plus largement répandue, la ciliatine ne constitue pas le seul phosphonate naturel. On a, en effet, identifié d'autres substances de structure apparentée : l'acide amino-2-phosphono-3-propionique, ou phosphonoalanine, isolé à partir du protozoaire *Tetrahymena pyriformis* et de divers coelentérés (65, 66), ainsi que les dérivés *N*-mono, di- et triméthylés de la ciliatine (67). Plus récemment, on a mis en évidence, chez l'amibe *Acanthamoeba castellanii*, l'acide hydroxy-1-amino-2-éthylphosphonique (71). Enfin, le phosphonoacétaldéhyde constitue un catabolite de la ciliatine (78, 79).

Ainsi que le laisse prévoir l'analogie structurale existant entre la ciliatine et la phosphoéthanolamine, la phosphonoalanine et la phosphosérine, la *N*-triméthylciliatine et la phosphocholine, les phosphonates naturels entrent fréquemment dans des structures lipidiques (Figure 2), les « phosphonolipides » (7). Après la description par Kittredge (69) de l'ester glycérolique de la ciliatine, analogue de la glycérylphosphoéthanolamine, on a montré la présence dans divers organismes de « phosphonocéphalines » (24, 38, 121, 81, 18) et de « phosphonolécitines » (121, 67, 10) dans lesquelles la ciliatine ou son dérivé perméthylé se substitue à la phosphoéthanolamine ou à la phosphocholine. On rencontre également des lysodérivés, ne renfermant qu'un seul résidu d'acide gras (23). En outre, dans bon nombre de glycérophosphonolipides, une liaison acyl-ester est remplacée par une liaison éther moins labile (24, 18, 123).

* Nous remercions les auteurs d'avoir bien voulu actualiser cette conférence qui avait été présentée au 1^{er} Congrès international des composés phosphorés, organisé par l'Institut Mondial du Phosphore, du 17 au 21 octobre 1977 à Rabat (Maroc).

A.-M. Lacoste



E. Neuzil



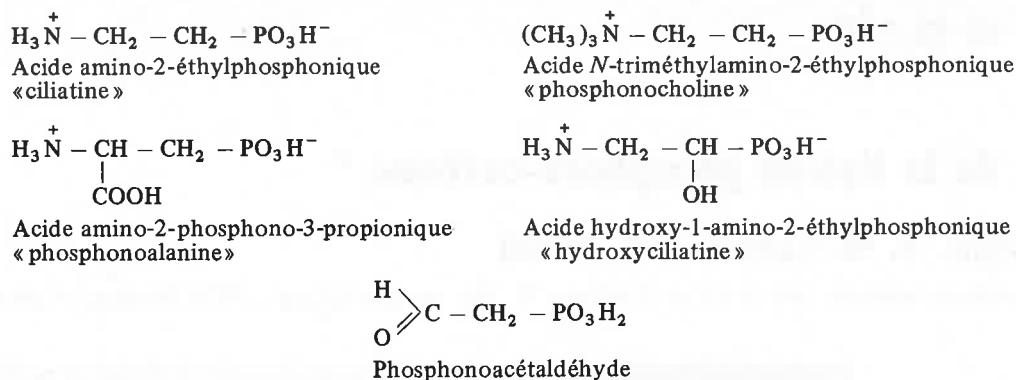


Figure 1. La ciliatine et les principaux phosphonates naturels apparentés.

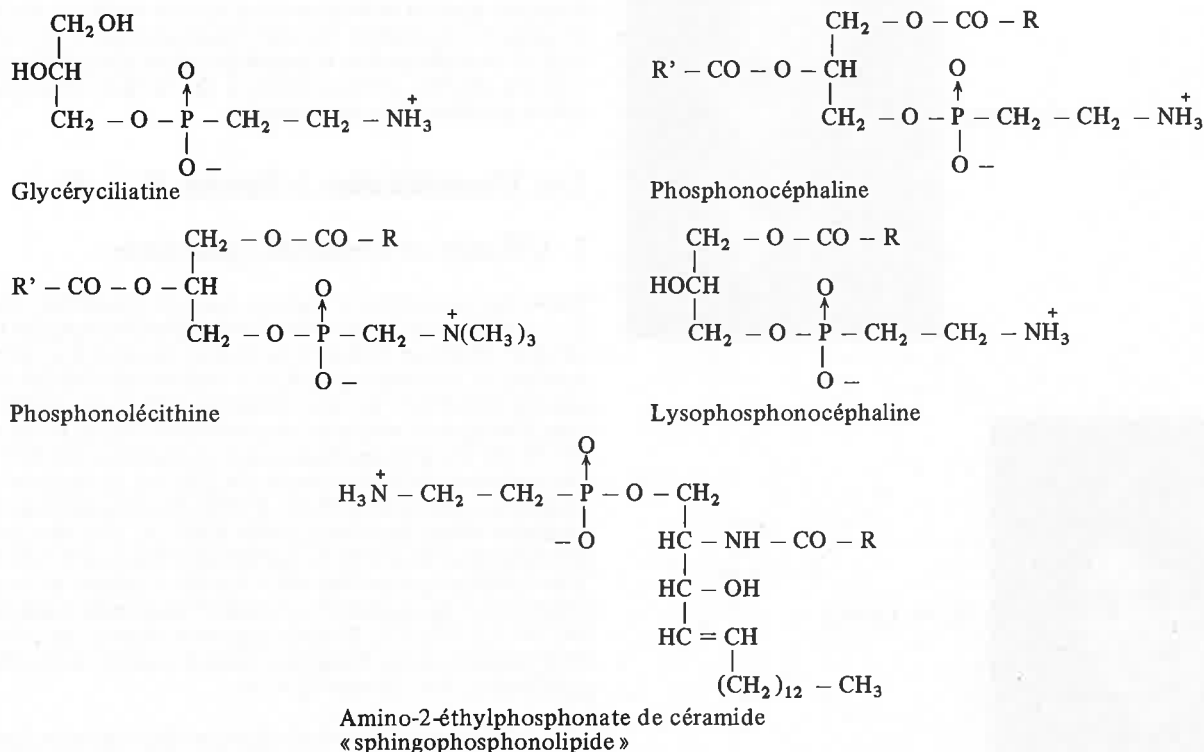


Figure 2. Structure de quelques phosphonolipides.

Les sphingophosphonolipides constituent un autre groupe important de dérivés naturels : le plus simple d'entre eux est l'aminoéthylphosphonate de céramide (Figure 2); abondant chez les anémones de mer (104, 108, 89) et chez divers mollusques (26, 48, 49, 44, 41, 93, 70, 92), on le rencontre également dans d'autres organismes inférieurs (24, 131, 15) ou supérieurs (121). Mentionnons que dans un certain nombre de cas, la sphingosine est remplacée par un amino-alcool de structure voisine. Il existe en outre des sphingophosphonolipides plus complexes : certains renfermant la *N*-méthyl- ou une *N*-acylciliatine (41, 129, 47, 40); d'autres sont des phosphonoglycolipides (39, 42, 25). Enfin, pour compléter ce panorama, il nous faut encore signaler deux autres substances métaboliquement apparentées aux phosphonolipides : un dérivé nucléotidique, la cytidylciliatine (81), dont nous verrons le rôle de précurseur dans la biosynthèse des phosphonolipides (Figure 3) ainsi que l'acide ciliatocholique (Figure 4), analogue de l'acide taurocholique, récemment caractérisé dans la bile de bœuf (122).

A côté de ces nombreuses combinaisons, l'engagement de dérivés phosphoniques dans des structures protidiques a été aussi envisagé chez diverses espèces (106, 99, 5, 101, 8). La nature des liaisons mises en jeu demeure mal connue. On sait toutefois que la ciliatine et son dérivé *N*-méthylé entrent dans la constitution de glycoprotéines extraites d'anémones de mer (106, 64, 45, 113, 57) dans lesquelles ils sont vraisemblablement fixés sur la copule glucidique. Enfin, chez

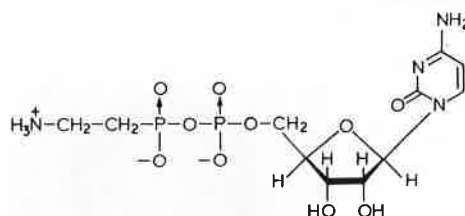


Figure 3. Cytidylciliatine.

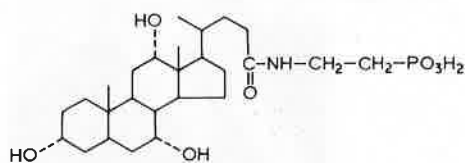


Figure 4. Acide ciliatocholique.

l'amibe *Acanthamoeba castellanii*, Korn et ses collaborateurs ont récemment montré que la ciliatine et son dérivé α -hydroxylé sont inclus dans un lipophosphonoglycane, constituant majeur de la membrane plasmique (71, 25).

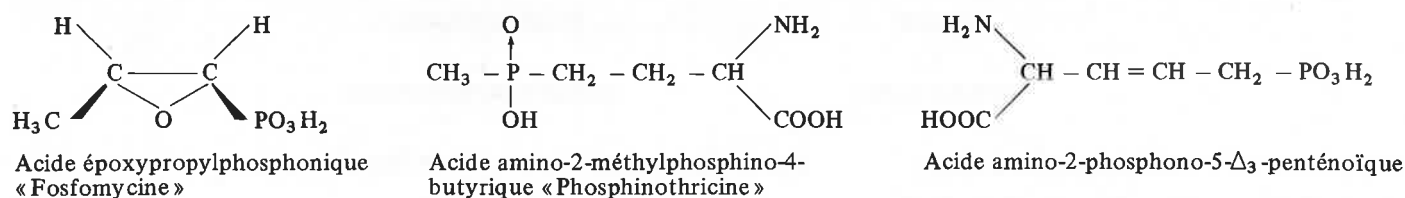


Figure 5. Antibiotiques à liaison P - C.

2. Substances antibiotiques

Un deuxième groupe plus hétérogène de substances à liaison P - C correspond à des composés de distribution limitée mais dont l'intérêt réside dans leurs propriétés antibiotiques (Figure 5).

Au cours de recherches systématiques, Hendlin et ses collaborateurs (43) ont isolé à partir de cultures de *Streptomyces fradiae* et de diverses autres espèces de *Streptomyces* une nouvelle molécule, appelée phosphomycine puis fosfomycine, qui présente la particularité de posséder, en plus d'un groupement - PO₃H₂, une fonction époxyde; l'analyse structurale a en effet montré qu'il s'agit de l'acide (-)cis-époxy-1,2-propylphosphonique (19). Depuis lors,

deux autres antibiotiques à liaison P - C ont été découverts : l'acide amino-2-méthylphosphino-4-butérique, ou phosphinothricine (9), et l'acide amino-2-phosphono-5-pentène-3-oïque (95). Tandis que la fosfomycine est produite sous forme libre, la phosphinothricine, qui représente le premier exemple de dérivé phosphinique naturel, se trouve sous forme combinée dans les extraits de culture de *Streptomyces viridochromogenes* : elle entre dans la constitution d'un tripeptide, la phosphinothricyl-L-alanyl-L-alanine (9). L'acide D-amino-2-phosphono-5-pentène-3-oïque est également inclus dans deux tripeptides, les plumbémécines A et B, synthétisées par *Streptomyces plumbeus* (96, 97).

Aspects métaboliques

1. Biosynthèse de la liaison P - C

Le mécanisme de biosynthèse de la liaison P - C (Figure 6) n'a été élucidé que dans le seul cas de la ciliatine (125, 130, 83, 55, 51, 56). L'emploi des isotopes a montré que, chez *Tetrahymena pyriformis*, l'acide phosphoénolpyruvique (a), composé « riche en énergie » produit au cours de la glycolyse, peut subir un réarrangement intramoléculaire conduisant à l'acide phosphonopyruvique (b). Par décarboxylation, ce dernier donne naissance au phosphonoacétaldéhyde (c) qu'une transaminase convertit en ciliatine (d). Une voie métabolique mineure passe par la formation de la phosphonoalanine (e), qui peut redonner l'acide phosphonopyruvique par transamination ou bien être décarboxylée directement en ciliatine.

Bien que l'aptitude à synthétiser la liaison P - C soit le fait d'organismes inférieurs, il est possible que la même capacité ait subsisté chez des vertébrés ainsi que le montrent des expériences réalisées sur des rats axéniques (88). Chez les mammifères polygastriques, il est probable que les phosphonates tissulaires proviennent du métabolisme des protozoaires du rumen. Quant à la ciliatine retrouvée chez l'Homme, elle a sans doute une origine alimentaire. Outre les produits des animaux de boucherie, les fruits de mer (oursin, crevette, crabe, moule, palourde, coquille Saint-Jacques...) peuvent constituer un apport non négligeable.

2. Pénétration intracellulaire

Qu'ils aient une origine endogène, proviennent de la flore saprophyte ou des aliments, la présence de composés à liaison P - C dans une

cellule conduit à s'interroger sur les modalités de leur pénétration intracellulaire. Elles ont été précisées grâce à quelques études microbiologiques. Ainsi *Bacillus cereus*, mis au contact de la ciliatine, acquiert la faculté d'accumuler activement ce composé; toutefois, lorsque le milieu ambiant renferme des phosphates minéraux, la synthèse de la « ciliatine perméase » se trouve réprimée (102). Chez *Pseudomonas aeruginosa*, l'absorption de la ciliatine est également un phénomène actif inductible qui peut mettre en jeu deux perméases, l'une induite par la ciliatine elle-même, l'autre par son homologue supérieur non naturel, l'acide amino-3-propylphosphonique ou homociliatine (74). Bien que ces perméases soient distinctes de celles qui participent à la pénétration des acides carboxyliques ω -aminés, la ciliatine et l'homociliatine se comportent également comme des inducteurs du transport de la β -alanine et de l'acide γ -aminobutyrique (73). Contrairement à ce que l'on observe chez *B. cereus*, chez *Ps. aeruginosa*, les ions orthophosphate n'empêchent pas l'induction des systèmes de transport de la ciliatine; ils sont cependant capables d'inhiber le processus d'accumulation active qui fait normalement suite à l'étape d'induction (74). Les phosphates minéraux jouent ainsi, selon des mécanismes variés, un rôle régulateur dans l'utilisation d'un phosphonate. Parmi les autres composés naturels apparentés à la ciliatine, ses dérivés mono- et diméthylés peuvent être absorbés par *Ps. aeruginosa* grâce aux mêmes systèmes de transport (74). Ce n'est pas le cas de la phosphonoalanine, dont on sait par ailleurs que le passage transmembranaire peut s'effectuer grâce à l'intervention d'une aspartate perméase (46, 1).

En ce qui concerne les antibiotiques à liaison P - C, l'absorption de la fosfomycine est réalisée chez diverses espèces microbiennes par

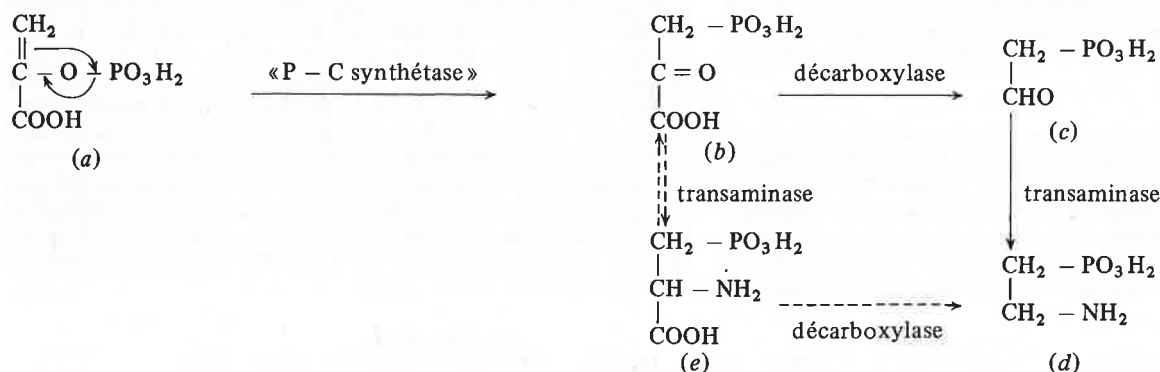


Figure 6. Biosynthèse de la ciliatine, d'après Horiguchi (51).

a : phosphoénolpyruvate ; b : phosphonopyruvate ; c : phosphonoacétaldéhyde ; d : ciliatine ; e : phosphonoalanine.

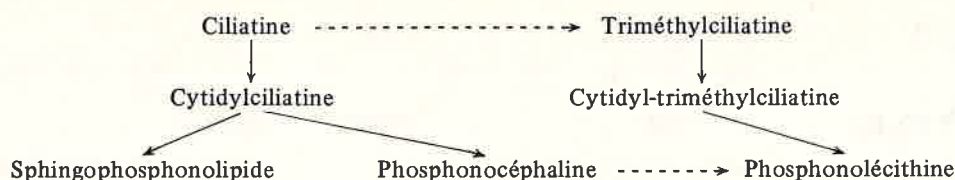


Figure 7. Biosynthèse des phosphonolipides.

l'intermédiaire du système de transport du L- α -glycérophosphate (58). Ce système peut être réprimé par le glucose et inhibé par le phosphate minéral. En outre, sa délétion chez une bactérie entraîne le développement d'une résistance vis-à-vis de l'antibiotique (127, 21). Mais d'autres facteurs peuvent aussi influencer sur la sensibilité d'un microorganisme. Ainsi, chez *Ps. aeruginosa*, le transport du glycérophosphate, qui est un processus inductible, n'est pas inhibé par la fosfomycine (76). Néanmoins, d'autres perméases, telles que celle du glucose-6-phosphate, sont alors susceptibles de permettre la pénétration de l'antibiotique (58). Dans le cas de la phosphinothricine, cette substance est absorbée plus efficacement par *Escherichia coli* sous forme de phosphinothricyl-alanylalanine que sous forme libre (9) grâce à la mise en jeu d'une oligopeptide perméase (29).

3. Biosynthèse des phosphonolipides

Après leur entrée dans la cellule, la ciliatine et les composés apparentés ne demeurent que pour une faible part à l'état libre; une large fraction est en effet incorporée dans des molécules complexes. Si l'on ignore tout des modalités de formation des combinaisons protidiques ou glucidiques, en revanche de nombreux aspects de la biosynthèse des phosphonolipides sont actuellement élucidés, tant chez des organismes inférieurs (81, 83, 14, 11, 110, 30, 31) que chez des vertébrés (23, 61, 6, 115, 13, 22, 72, 120, 87, 114, 98, 36, 37). Les différentes recherches réalisées dans ce domaine concourent à montrer la grande analogie existant entre l'anabolisme des phosphonolipides et celui des phospholipides (Figure 7) : comme dans la voie classique de Kennedy, l'incorporation de la ciliatine dans une structure lipidique met en jeu une forme d'activation intermédiaire représentée par la cytidylciliatine (Figure 3). La méthylation de l'acide aminé phosphonique libre ou d'une phosphonocéphaline permettrait l'obtention d'une phosphonoléцитhine (114). Bien que la démonstration n'en ait été apportée que dans le cas de l'étape d'activation catalysée par la phosphoryléthanolamine-cytidyltransférase (98), il est vraisemblable que les mêmes enzymes sont impliquées dans la synthèse des phosphono- et des phospholipides. Il en est également ainsi au cours des réactions de dégradation; toutefois, la moindre affinité des enzymes concernées vis-à-vis des dérivés phosphoniques rend compte de la lenteur du renouvellement de ces derniers (101, 103, 124).

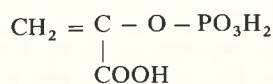
4. Interférences métaboliques

Les données précédentes laissent à penser que les composés à liaison P - C sont susceptibles d'interférer dans le métabolisme d'autres substances naturelles dérivées de l'acide phosphorique ou dans celui des aminoacides. Une telle hypothèse s'est trouvée vérifiée lors de diverses recherches mettant en œuvre la ciliatine et des produits apparentés; elle permet également d'expliquer le mode d'action des antibiotiques à liaison P - C.

Nous avons déjà mentionné que, dans certains systèmes cellulaires, la ciliatine induit mais n'inhibe pas le transport de la β -alanine et du γ -aminobutyrate (73), tandis que la phosphonoalanine est inhibitrice du transport de l'acide aspartique (46, 1). Nous avons également constaté que ces deux phosphonates peuvent inhiber respectivement la transamination de la β -alanine et de l'acide aspartique. Dans le domaine du métabolisme des esters phosphoriques, la phosphono-

alanine s'oppose à l'action de la phosphosérine phosphatase (résultats non publiés) et la ciliatine se comporte comme un inhibiteur compétitif de la phosphatase alcaline (76). On observe en outre une interférence de la ciliatine dans le métabolisme des phospholipides (111), liée notamment à l'inhibition de la décarboxylation des phosphatidylsérines (86), des réactions d'échange de bases au niveau des céphalines (85) et de l'activation de la phosphoéthanolamine en cytidine diphosphate-éthanolamine (98). Ces différents effets ne paraissent pas cependant avoir des conséquences fâcheuses *in vivo* puisque l'administration de doses importantes de ciliatine n'entraîne aucune manifestation toxique chez le rat (35). On peut au contraire en attendre peut-être une influence bénéfique : en effet, l'incorporation de la ciliatine dans les lipides des plaquettes diminue leur agrégabilité (85), tandis qu'une lysophosphonocéphaline possède des propriétés antihypertensives (126).

En ce qui concerne les antibiotiques à liaison P - C, l'activité biologique de la fosfomycine est due à une inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne (58) : le dérivé phosphonique se substitue au phosphoénolpyruvate

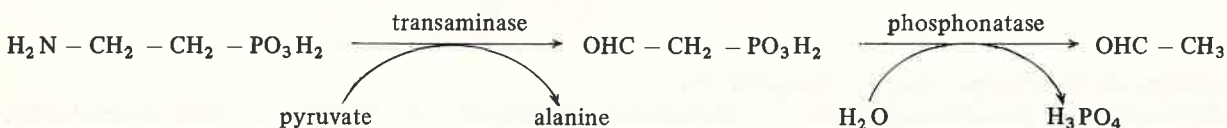


pour donner une combinaison covalente inactive avec une enzyme qui participe à l'élaboration de l'acide muramique, la phosphoénolpyruvate-UDP-N-acétylglucosamine transférase.

Quant à la phosphinothricine, après hydrolyse intracellulaire de sa forme de transport peptidique, elle inhibe de façon compétitive la glutamine synthétase (9). Enfin, l'acide amino-2-phosphono-5-pentène-3-oïque est capable d'interférer dans le métabolisme de la thréonine (95).

5. Catabolisme des composés à liaison P - C

La liaison P - C d'un acide aminé phosphonique, très résistante à l'hydrolyse chimique (52), se révèle également difficilement biodégradable (101, 115). Néanmoins, la phosphonoalanine peut être convertie, chez *Tetrahymena pyriformis*, en ciliatine par décarboxylation (130, 110), ou en phosphonopyruvate par transamination (100). Un transfert de la fonction amine sur l'acide α -céto-glutarique peut aussi être catalysé par des extraits d'*Escherichia coli*, de l'anémone *Anthopleura elegantissima* ou de divers tissus de la souris (100, 109); nous avons nous-mêmes observé que la phosphonoalanine peut servir de substrat pour l'aspartate aminotransférase de cœur de porc (résultats non publiés). La ciliatine, qui peut être utilisée comme nutriment azoté par diverses bactéries (96), peut elle-même céder son groupement aminé au profit de l'acide pyruvique, chez *Bacillus cereus* (79, 94) et *Pseudomonas aeruginosa* (75), ou de l' α -céto-glutarate, chez *E. coli*, *A. elegantissima* ou chez la souris (100, 109). L'aptitude à transaminer la ciliatine apparaît toutefois plus limitée que dans le cas de la phosphonoalanine et, au moins chez *Pseudomonas*, ne met pas en jeu une enzyme constitutive mais une aminotransférase inductible étroitement spécifique (résultats non publiés). La formation du phosphonoacétaldéhyde aux dépens de l'acide aminé phosphonique s'accompagne en outre de l'induction, chez *Ps. aeruginosa* et *B. cereus*, d'une phosphonase capable de cliver la liaison P - C :



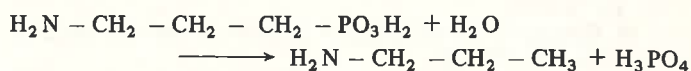
Cette enzyme, isolée par La Nauze et coll. (80, 77) est inhibée par l'ion phosphite et possède une spécificité stricte pour le phosphonoacétal-déhyde.

A côté de cette première voie catabolique, il existe certainement d'autres mécanismes permettant la biodégradation de la liaison P - C. On sait en effet que diverses bactéries sont capables d'utiliser comme source du phosphore nécessaire à leur croissance, non seulement la ciliatine, mais aussi d'autres composés phosphoniques (132, 91, 34, 3, 116, 117, 20). Dans notre laboratoire, nous avons montré récemment (17) que *Ps. aeruginosa* scinde la liaison P - C de

Conclusions

Le remplacement dans certaines structures de la liaison P - O - C par une liaison P - C, beaucoup moins fragile, ne constitue sans doute pas une simple curiosité de la nature. La distribution de la ciliatine dans une cellule est à cet égard intéressante à considérer : ainsi, chez *Tetrahymena*, le phosphonate est plus particulièrement abondant au niveau membranaire (63). Aussi peut-on penser que les phosphonolipides et les phosphonoglycoprotéines jouent un rôle de protection chez un être vivant placé dans un environnement hostile, ou un rôle d'épargne lorsque le milieu ambiant est pauvre en phosphore. En outre les composés à liaison P - C possèdent des propriétés physiologiques ou pharmacologiques intéressantes. A côté de celles que nous avons déjà décrites, notamment l'activité

l'homociliatine, dérivé non transaminable, ou de la ciliatine dont on a préalablement masqué la fonction amine :



Bien que la réaction s'effectue avec un faible rendement, son caractère plus général que l'intervention de la phosphonatasase peut lui permettre de jouer un rôle important dans la destruction des composés organophosphorés.

antibiotique de certains d'entre eux, nous mentionnerons les propriétés neuromodulatrices de la ciliatine et de la phosphonoalanine qui miment respectivement l'action inhibitrice de la β -alanine ou de la taurine et l'action excitatrice de l'aspartate ou du glutamate au niveau des neurones du cortex cérébral (12).

● Dans le cadre restreint de cet exposé, nous n'avons pas pu aborder tous les aspects de la chimie et de la biochimie de la liaison P - C. Aussi, nous prions le lecteur de se reporter aux revues générales correspondant aux références 50, 65, 99, 85, 16, 68, 90, 33, 128.

Bibliographie

- (1) R.R. Aksamit, B.J. Howlett et D.E. Koshland Jr, *J. Bacteriol.*, 1975, **123**, 1000-1005.
- (2) A.U. Alam et S.H. Bishop, *Abstr. Div. Biol. Chem.*, 156th. Meeting Amer. Chem. Soc., 1968, Sept. 9-13, Atlantic City.
- (3) A.U. Alam et S.H. Bishop, *Can. J. Microbiol.*, 1969, **15**, 1043-1046.
- (4) J.A. Alhadef et G.D. Daves Jr, *Biochemistry*, 1970, **9**, 4866-4869.
- (5) J.A. Alhadef et G.D. Daves Jr, *Biochim. Biophys. Acta*, 1971, **244**, 211-213.
- (6) A.K. Allen et H. Rosenberg, *Biochim. Biophys. Acta*, 1968, **151**, 504-519.
- (7) E. Bær et N.Z. Stanacev, *J. Biol. Chem.*, 1964, **239**, 3209-3214.
- (8) M.N. Baldwin et J. Braven, *J. Mar. Biol. Ass. U.K.*, 1968, **48**, 603-608.
- (9) E. Bayer, K.H. Gugel, K. Hägele, H. Hagenmaier, S. Jessipow, W.A. König et M. Zähler, *Helv. Chim. Acta*, 1972, **55**, 224-228.
- (10) A.A. Benson, cité par E. Bær et N.Z. Stanacev, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1965, **87**, 679-680.
- (11) L.L. Bieber, *Biochim. Biophys. Acta*, 1968, **152**, 778-780.
- (12) B. Bioulac, E. De Tinguy, J.D. Vincent et E. Neuzil, *C.R. Acad. Sci.*, 1977, **285**, 555-558.
- (13) K.S. Bjerve, *Biochim. Biophys. Acta*, 1972, **270**, 348-363.
- (14) R.G. Bridges et J. Ricketts, *Nature*, 1966, **211**, 199-200.
- (15) H.E. Carter et R.C. Gaver, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1967, **29**, 886-891.
- (16) A. Cassaigne, Thèse Doct. Médecine, Université de Bordeaux, 1967.
- (17) A. Cassaigne, A.M. Lacoste et E. Neuzil, *C.R. Acad. Sci.*, 1976, **282**, 1637-1639.
- (18) G.K. Chacko et D.J. Hanahan, *Biochim. Biophys. Acta*, 1969, **176**, 190-193.
- (19) B.G. Christensen, W.J. Leanza, T.R. Beattie et A.A. Patchett, *Science*, 1969, **166**, 123-125.
- (20) A.M. Cook, C.G. Daughton et M. Alexander, *J. Bacteriol.*, 1978, **133**, 85-90.
- (21) J.C. Cordaro, T. Melton, J.P. Stratis, M. Atagün, C. Gladding, P. Hartman et S. Roseman, *J. Bacteriol.*, 1976, **128**, 785-793.
- (22) J.M. Curley et T.O. Henderson, *Lipids*, 1972, **7**, 676-679.
- (23) J. Curley-Joseph et T.O. Henderson, *Lipids*, 1977, **12**, 75-84.
- (24) R.M.C. Dawson et P. Kemp, *Biochem. J.*, 1967, **105**, 837-842.
- (25) D.G. Dearborn, S. Smith et E.D. Korn, *J. Biol. Chem.*, 1976, **251**, 2976-2982.
- (26) A.J. De Koning, *Nature*, 1966, **210**, 113.
- (27) A.J. De Koning, *Biochim. Biophys. Acta*, 1970, **202**, 187-188.
- (28) A.J. De Koning, *J. Sci. Food Agr.*, 1970, **31**, 290-293.
- (29) H. Diddens, H. Zähler, E. Kraas, W. Göhring et G. Jung, *Eur. J. Biochem.*, 1976, **66**, 11-23.
- (30) H. Fukushima, C.E. Martin, H. Iida, Y. Kitajima, G.A. Thomson Jr et Y. Nozawa, *Biochim. Biophys. Acta*, 1976, **431**, 165-179.
- (31) H. Fukushima, T. Watanabe et Y. Nozawa, *Biochim. Biophys. Acta*, 1976, **436**, 249-259.
- (32) F. Geike, *J. Chromatog.*, 1969, **44**, 181-183.
- (33) F. Geike, *Naturwiss. Rundsch*, 1971, **24**, 335-340.
- (34) R.D. Harkness, *J. Bacteriol.*, 1966, **92**, 623-637.
- (35) S. Hasegawa, M. Tamari et M. Kametaka, *J. Agr. Chem. Soc. Japan*, 1973, **47**, 673-680.
- (36) S. Hasegawa, M. Tamari et M. Kametaka, *J. Agr. Chem. Soc. Japan*, 1975, **49**, 539-544.
- (37) S. Hasegawa, M. Tamari et M. Kametaka, *J. Agr. Chem. Soc. Japan*, 1976, **50**, 437-438.
- (38) S. Hasegawa, M. Tamari et M. Kametaka, *J. Biochem*, 1976, **80**, 531.
- (39) A. Hayashi et F. Matsuura, *Biochim. Biophys. Acta*, 1971, **248**, 113-138.
- (40) A. Hayashi et F. Matsuura, *Chem. Phys. Lipids*, 1973, **10**, 51-65.
- (41) A. Hayashi, F. Matsuura et T. Matsubara, *Biochim. Biophys. Acta*, 1969, **176**, 208-210.
- (42) A. Hayashi, F. Matsuura et T. Matsubara, *Yukagaku*, 1976, **25**, 501-502.
- (43) D. Hendlin, E.O. Stapley, M. Jackson, H. Wallick, A.K. Miller, F.J. Wolf, T.W. Miller, L. Chalet, F.M. Kahan, E.L. Foltz, H.B. Woodruf, J.M. Hernandez-Mata et S. Mochales, *Sicne*, 1969, **166**, 122-123.
- (44) S. Higashi et T. Hori, *Biochim. Biophys. Acta*, 1968, **152**, 568-575.
- (45) R.L. Hilderbrand, T.O. Henderson, T. Glonek et T.C. Myers, *Biochemistry*, 1973, **12**, 4756-4762.
- (46) J.T. Holden, J.N.A. Van Balgooy et J.S. Kittredge, *J. Bacteriol.*, 1968, **96**, 950-957.
- (47) T. Hori et I. Arakawa, *Biochim. Biophys. Acta*, 1969, **176**, 898-900.
- (48) T. Hori, I. Arakawa et M. Sugita, *J. Biochem.*, 1967, **62**, 67-70.
- (49) T. Hori, O. Itasaka, H. Inoue et K. Yamada, *J. Biochem.*, 1964, **56**, 477-479.
- (50) M. Horiguchi, *J. Agr. Chem. Soc. Japan*, 1966, **40**, R25-R30.
- (51) M. Horiguchi, *Biochim. Biophys. Acta*, 1972, **261**, 102-113.
- (52) M. Horiguchi dans *Analytical Chemistry of Phosphorus Compounds* (M. Halmann), John Wiley, New York, 1972, pp. 703-704.
- (53) M. Horiguchi et M. Kandatsu, *Nature*, 1959, **184**, 901-902.

- (54) M. Horiguchi et M. Kandatsu, *Bull. Agr. Chem. Soc. Japan*, 1960, **24**, 565-570.
- (55) M. Horiguchi, J.S. Kittredge et E. Roberts, *Biochim. Biophys. Acta*, 1968, **165**, 164-166.
- (56) M. Horiguchi et H. Rosenberg, *Biochim. Biophys. Acta*, 1975, **404**, 333-340.
- (57) J.C. Hurley, T.A. Bunde, J.C. Dell, D.S. Kirkpatrick et S.H. Bishop, *Comp. Biochem. Physiol.*, 1977, **58 B**, 253-259.
- (58) F.M. Kahan, J.S. Kahan, P.J. Cassidy et J. Kropp, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1974, **235**, 364-386.
- (59) M. Kandatsu et M. Horiguchi, *Agr. Biol. Chem.*, 1962, **26**, 721-722.
- (60) M. Kandatsu et M. Horiguchi, *Agr. Biol. Chem.*, 1965, **29**, 781-782.
- (61) M. Kandatsu, M. Horiguchi et M. Tamari, *Agr. Biol. Chem.*, 1965, **29**, 779-780.
- (62) M. Kandatsu, M. Horiguchi et M. Tamari, 7th Intern. Congress Biochem., 1967, Coll., p. 449.
- (63) K.E. Kennedy et G.A. Thompson Jr., *Science*, 1970, **168**, 989-991.
- (64) D.S. Kirkpatrick et S.H. Bishop, *Biochemistry*, 1973, **12**, 2829-2840.
- (65) J.S. Kittredge, Ph. Dissertation, University of California, San Diego, - 1964.
- (66) J.S. Kittredge et R.R. Hughes, *Biochemistry*, 1964, **3**, 991-996.
- (67) J.S. Kittredge, A.F. Isbell et R.R. Hughes, *Biochemistry*, 1967, **6**, 289-295.
- (68) J.S. Kittredge et E. Roberts, *Science*, 1969, **164**, 37-42.
- (69) J.S. Kittredge, E. Roberts et D.G. Simonsen, *Biochemistry*, 1962, **1**, 624-628.
- (70) Y. Komai, S. Matsukawa et M. Satake, *Biochim. Biophys. Acta*, 1973, **316**, 271-281.
- (71) E.D. Korn, D.G. Dearborn, H.M. Fales et E.A. Sokolowski, *J. Biol. Chem.*, 1973, **248**, 2257-2259.
- (72) R.F. Krause, K.C. Beamer et F.J. Lotspeich, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1972, **140**, 544-547.
- (73) A.M. Lacoste, A. Cassaigne et E. Neuzil, *Biochimie*, 1977, **59**, 789-798.
- (74) A.M. Lacoste, A. Cassaigne, M. Tamari et E. Neuzil, *Biochimie*, 1976, **58**, 703-712.
- (75) A.M. Lacoste et E. Neuzil, *C.R. Acad. Sci.*, 1969, **269**, 254-257.
- (76) A.M. Lacoste, M. Poulsen, Y. Vidal, M. Darriet, A. Cassaigne et E. Neuzil, 11th FEBS Meeting, Abstr. Commun., Copenhagen, 1977.
- (77) J.M. La Nauze, J.R. Coggins et H.B.F. Dixon, *Biochem. J.*, 1977, **165**, 409-411.
- (78) J.M. La Nauze et H. Rosenberg, *Biochim. Biophys. Acta*, 1967, **148**, 811-813.
- (79) J.M. La Nauze et H. Rosenberg, *Biochim. Biophys. Acta*, 1968, **165**, 438-447.
- (80) J.M. La Nauze, H. Rosenberg et D.C. Shaw, *Biochim. Biophys. Acta*, 1970, **212**, 332-350.
- (81) C.R. Liang et H. Rosenberg, *Biochim. Biophys. Acta*, 1966, **125**, 548-562.
- (82) C.R. Liang et H. Rosenberg, *Comp. Biochem. Physiol.*, 1968, **25**, 673-681.
- (83) C.R. Liang et H. Rosenberg, *Biochim. Biophys. Acta*, 1968, **156**, 437-439.
- (84) C.R. Liang et K.P. Strickland, *Can. J. Biochem.*, 1969, **47**, 85-89.
- (85) R. Maget-Dana, Thèse Doct. Sciences, Université P.-Sabatier, Toulouse, 1974.
- (86) R. Maget-Dana et L. Douste-Blazy, *Experientia*, 1971, **27**, 1019-1020.
- (87) R. Maget-Dana, M. Tamari, J. Marmouyet et L. Douste-Blazy, *Eur. J. Biochem.*, 1974, **42**, 129-134.
- (88) J. Marmouyet, R. Maget-Dana et L. Douste-Blazy, *Biochimie*, 1975, **57**, 261-264.
- (89) W.T. Mason, *Biochim. Biophys. Acta*, 1972, **280**, 538-544.
- (90) P. Mastalerz, *Post. Biochem.*, 1969, **15**, 151-173.
- (91) P. Mastalerz, Z. Wiczorek et M. Kochman, *Acta Biochim. Polon.*, 1965, **12**, 151-156.
- (92) T. Matsubara, *Biochim. Biophys. Acta*, 1975, **388**, 353-360.
- (93) T. Matsubara et A. Hayashi, *Biochim. Biophys. Acta*, 1973, **296**, 171-178.
- (94) Y. Nakano, H. Tokunaga et S. Kitaoka, *J. Biochem.*, 1977, **81**, 1375-1381.
- (95) B.K. Park, A. Hirota et H. Sakai, *Agr. Biol. Chem.*, 1976, **40**, 1905-1906.
- (96) B.K. Park, A. Hirota et H. Sakai, *Agr. Biol. Chem.*, 1977, **41**, 161-167.
- (97) B.K. Park, A. Hirota et H. Sakai, *Agr. Biol. Chem.*, 1977, **41**, 573-579.
- (98) M. Plantavid, R. Maget-Dana et L. Douste-Blazy, *Biochimie*, 1975, **57**, 951-957.
- (99) L.D. Quin, *Topics Phosphorus Chem.*, 1967, **4**, 23-48.
- (100) E. Roberts, D.G. Simonsen, M. Horiguchi et J.S. Kittredge, *Science*, 1968, **159**, 886-888.
- (101) H. Rosenberg, *Nature*, 1964, **203**, 299-300.
- (102) H. Rosenberg et J.M. La Nauze, *Biochim. Biophys. Acta*, 1967, **141**, 79-90.
- (103) A.F. Rosenthal et M. Pousada, *Biochim. Biophys. Acta*, 1968, **164**, 226-237.
- (104) G. Rouser, G. Kritchevsky, D. Heller et E. Lieber, *J. Amer. Oil Chem. Soc.*, 1963, **40**, 425-454.
- (105) G.R. Sarma, V. Chandramouli et T.A. Venkatasubramanian, *Biochim. Biophys. Acta*, 1970, **218**, 561-563.
- (106) F.A. Shelburne, Ph. Dissertation, Duke University, Durham, 1968.
- (107) H. Shimizu, Y. Kakimoto, T. Nakajima, A. Kanazawa et I. Sano, *Nature*, 1965, **207**, 1197-1198.
- (108) G. Simon et G. Rouser, *Lipids*, 1967, **2**, 55-59.
- (109) D.G. Simonsen et E. Roberts, *Biochem. Med.*, 1974, **10**, 36-49.
- (110) J.D. Smith et J.H. Law, *Biochemistry*, 1970, **9**, 2152-2157.
- (111) J.D. Smith et M.A. O'Malley, *Biochim. Biophys. Acta*, 1978, **528**, 394-398.
- (112) S. Steiner, R.L. Lester et S.F. Conti, *Bacteriol. Proc.*, 1971, **71**, 143.
- (113) K.J. Stevenson, D. Gibson et G.H. Dixon, *Can. J. Biochem.*, 1974, **52**, 93-100.
- (114) M. Tamari, A. Cassaigne, A.M. Lacoste et E. Neuzil, *Biochimie*, 1975, **57**, 97-101.
- (115) M. Tamari, M. Horiguchi et M. Kandatsu, *J. Agr. Chem. Soc. Japan*, 1971, **45**, 433-440.
- (116) M. Tamari, M. Horiguchi et M. Kandatsu, *J. Agr. Chem. Soc. Japan*, 1975, **49**, 653-659.
- (117) M. Tamari et M. Horiguchi et M. Kandatsu, *J. Gen. Appl. Microbiol.*, 1977, **23**, 49-52.
- (118) M. Tamari et M. Kametaka, *Agr. Biol. Chem.*, 1972, **36**, 1147-1152.
- (119) M. Tamari et M. Kametaka, *Agr. Biol. Chem.*, 1973, **37**, 933-935.
- (120) M. Tamari, R. Maget-Dana, J. Marmouyet et L. Douste-Blazy, *Biochimie*, 1973, **55**, 1311-1312.
- (121) M. Tamari, M. Ogawa, S. Hasegawa et M. Kametaka, *Agr. Biol. Chem.*, 1976, **40**, 2057-2062.
- (122) M. Tamari, M. Ogawa et M. Kametaka, *J. Biochem.*, 1976, **80**, 371-377.
- (123) G.A. Thompson Jr, *Biochemistry*, 1967, **6**, 2015-2022.
- (124) G.A. Thompson Jr, *Biochim. Biophys. Acta*, 1969, **176**, 330-338.
- (125) A. Trebst et F. Geike, *Z. Naturforsch.*, 1967, **22b**, 989-991.
- (126) J.G., Turcotte, C.S. Yu, H.L. Lee, S.K. Pavanaram, S. Seen et R.R. Smeby, *J. Med. Chem.*, 1975, **18**, 1184-1190.
- (127) P.S. Venkateswaran et H.C. Wu, *J. Bacteriol.*, 1972, **110**, 935-944.
- (128) C.V. Viswanathan, *J. Chromatog.*, 1974, **98**, 105-128.
- (129) C.V. Viswanathan et H. Rosenberg, *J. Lipid Res.*, 1973, **14**, 327-330.
- (130) W.A. Warren, *Biochim. Biophys. Acta*, 1968, **156**, 340-346.
- (131) M.K. Wassef et J.W. Hendrix, *Biochim. Biophys. Acta*, 1977, **486**, 172-178.
- (132) L.D. Zeleznick, T.C. Myers et E.B. Titchener, *Biochim. Biophys. Acta*, 1963, **78**, 546-547.