



HAL
open science

Présentation du logiciel SnB (Shake and Bake) Exemples d'applications

Bernard Bachet, Isabelle Billy, Alain Soyer

► **To cite this version:**

Bernard Bachet, Isabelle Billy, Alain Soyer. Présentation du logiciel SnB (Shake and Bake) Exemples d'applications. 1999. hal-01390648

HAL Id: hal-01390648

<https://hal.science/hal-01390648>

Preprint submitted on 12 Nov 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

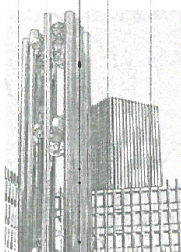
L.M.C.P. SEMINAIRES 1998 - 1999

LABORATOIRE DE MINÉRALOGIE - CRISTALLOGRAPHIE PARIS

Université Pierre et Marie CURIE 4 Place JUSSIEU Tour 16 2^{ème} Etage 75252 PARIS cedex 05

Séminaire du VENDREDI 26 NOVEMBRE 1999

11 heures



Salle 13

Couloir 25 - 15 2^{ème} Etage

Alain SOYER
L.M.C.P.



PRESENTATION DU LOGICIEL " SnB " (Shake and Bake). Exemples d'applications.

On présentera le principe de fonctionnement du programme de résolution de structures cristallographiques par méthode directe SnB (shake and Bake) développé par une équipe de l'Université de BUFFALO.

Des exemples d'applications aux petites protéines seront donnés, ainsi qu'à deux structures d'antibiotiques résolues au L.M.C.P. grâce à SnB.

A cette occasion on passera rapidement en revue les caractéristiques de ces Pristinamycines.



Présentation du logiciel SnB

Exemples d'applications

Bernard BACHET
Isabelle BILLY
Alain SOYER

1. Présentation du logiciel SnB :

Introduction

Principe et fonctionnement de SnB

(fonction minimum, principe minimum, algorithme)

Utilisation pratique de SnB

2. Exemples d'applications :

Structures ne comportant pas d'atome « lourd »

Structures comportant des atomes « lourds »

Autre utilisation

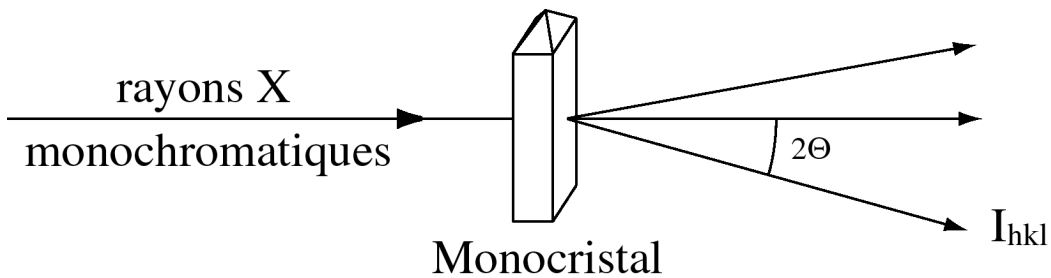
3. Utilisation au LMCP : la Pristinamycine

Classification, Pristinamycine naturelle, dérivés,
activité biologique, mécanisme d'action, résistance

4. Conclusions et perspectives

Hypothèses :

On suppose qu'on dispose d'un monocristal sur lequel on envoie un faisceau de rayons X monochromatiques :



On mesure les intensités $I_{\vec{H}}$ des réflexions \vec{H} .

But :

On cherche les positions \vec{r}_j des atomes dans la maille.

On sait que la densité électronique s'écrit :

$$\rho(\vec{r}) = \frac{1}{V} \sum_{\vec{H}} F_{\vec{H}} \exp(-2\pi \vec{H} \cdot \vec{r})$$

avec les facteurs de structure : $F_{\vec{H}} = |F_{\vec{H}}| \exp(i\Phi_{\vec{H}})$

Les $|F_{\vec{H}}|$ peuvent être déduits des $I_{\vec{H}}$ mesurés jusqu'à une certaine limite (résolution), mais on ne connaît pas les $\Phi_{\vec{H}}$ donc on ne peut pas calculer $\rho(\vec{r})$: c'est le **problème des phases** en cristallographie.

Le but des **méthodes directes** est de tenter de trouver des valeurs approchées des phases suffisamment bonnes pour permettre de reconnaître les atomes dans la densité électronique calculée.

1. Présentation du logiciel SnB

de

**C.Chang, G.DeTitta, S.Gallo, H.Hauptman, R.Jones, H.Khalak,
D.Langs, R.Miller, S.Potter, P.Thuman, C.Weeks**

University of New-York & Medical Foundation of Buffalo - USA

Introduction :

Qu'est-ce que SnB ?

SnB est un programme de détermination de structures cristallines qui met en oeuvre l'algorithme de phasage par méthode directe dit « Shake-and-Bake ».

Celui-ci consiste à alternativement:

- affiner les phases des facteurs de structure dans l'espace réciproque (« Shake »),

- modifier la densité électronique dans l'espace directe (« Bake »),

en vue d'atteindre le minimum global de la fonction minimum $R(\phi)$.

Domaine d'utilisation

Structures de taille moyenne : de 100 à 1000 atomes (non H) dans l'unité asymétrique.

Il comble ainsi le manque qui existait entre les programmes par méthode directe traditionnels, et les méthodes utilisées pour la résolution des grosses structures (MIR...).

Principe et fonctionnement de SnB:

La fonction minimum

Soit une structure de N atomes en positions inconnues \mathbf{r}_j dans la maille, pour laquelle la mesure des intensités de diffraction X d'un ensemble de réflexions $\{\mathbf{H}\}$ a fourni après normalisation les modules des facteurs de structure $|E_H|$.

Si on suppose que les atomes ont le même poids, les facteurs de structure normalisés s'écrivent simplement :

$$E_H = |E_H| \exp(i\Phi_H) = \frac{1}{\sqrt{N}} \sum_{j=1}^N \exp(2\pi i \mathbf{H} \cdot \mathbf{r}_j)$$

On note:

$$T_{HK} = \Phi_H + \Phi_K + \Phi_{-H-K}$$

les triplets de phases invariants, et

$$Q_{LMN} = \Phi_L + \Phi_M + \Phi_N + \Phi_{-L-M-N}$$

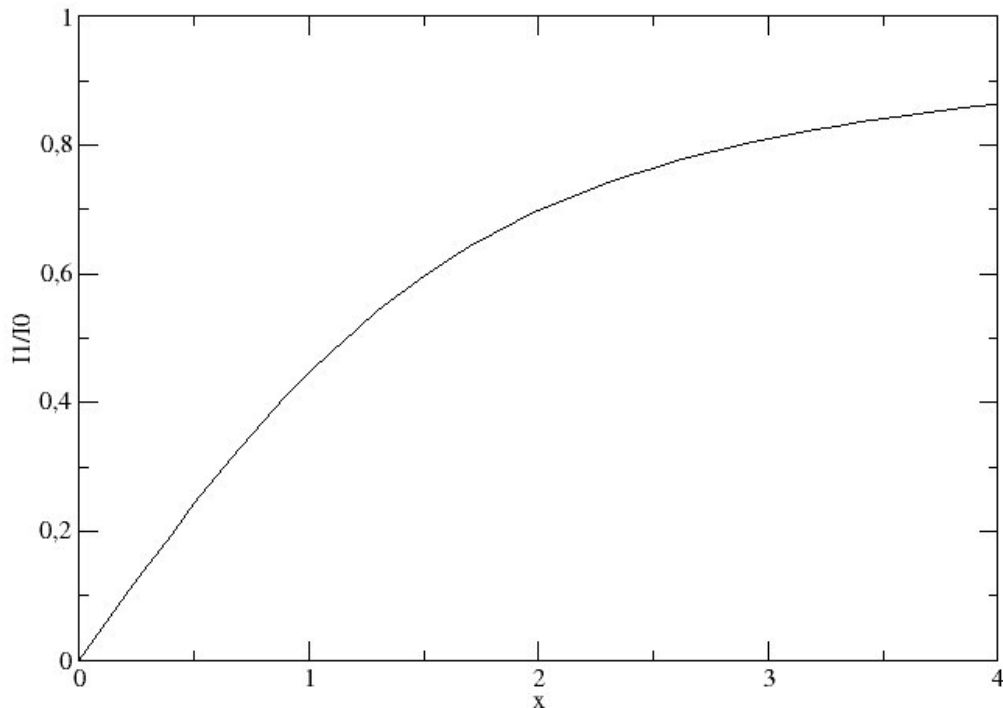
les quadruplets de phases invariants.

D'un point de vue statistique, si on considère les vecteurs position \mathbf{r}_j comme des variables aléatoires indépendantes et uniformément distribuées, les invariants seront aussi des variables aléatoires. Pour un couple de réflexions \mathbf{H}, \mathbf{K} donné, on peut alors montrer que le cosinus du triplet de phase correspondant peut être estimé par :

$$\cos(T_{HK}) \approx \frac{I_1(A_{HK})}{I_0(A_{HK})} \quad \text{où} \quad A_{HK} = \frac{2}{\sqrt{N}} |E_H E_K E_{H+K}|$$

et I_0, I_1 sont les fonctions de Bessel modifiées d'ordre 0 et 1 respectivement ; cette estimation sera d'autant plus valide que A_{HK} sera grand.

I1(x) / I0(x)



De manière identique, pour des réflexions **L**, **M** et **N** données, le cosinus du quadruplet peut être estimé par:

$$\cos(Q_{LMN}) \approx \frac{I_1(B_{LMN})}{I_0(B_{LMN})} \quad \text{avec} \quad B_{LMN} = \frac{2}{N} |E_L E_M E_N E_{L+M+N}| (|E_{L+M}|^2 + |E_{M+N}|^2 + |E_{N+L}|^2 - 2)$$

D'où le choix de la fonction minimum utilisée par SnB :

$$R(\Phi) = \frac{\sum_{H,K} A_{HK} \left[\cos(T_{HK}) - \frac{I_1(A_{HK})}{I_0(A_{HK})} \right]^2 + \sum_{L,M,N} |B_{LMN}| \left[\cos(Q_{LMN}) - \frac{I_1(B_{LMN})}{I_0(B_{LMN})} \right]^2}{\sum_{H,K} A_{HK} + \sum_{L,M,N} |B_{LMN}|}$$

La double somme porte sur les vecteurs du réseau réciproque **H**, **K** associés aux triplets T_{HK} correspondants aux plus grandes valeurs de $|E|$, et la triple somme sur les vecteurs **L**, **M**, **N** associés aux quadruplets Q_{LMN} négatifs.

Le « principe minimum »

D'après son expression, on constate que $R(\phi)$ est une mesure de la différence quadratique moyenne entre les cosinus des invariants calculés et leurs valeurs attendues. Le « principe minimum » énoncé par H.Hauptman stipule que :

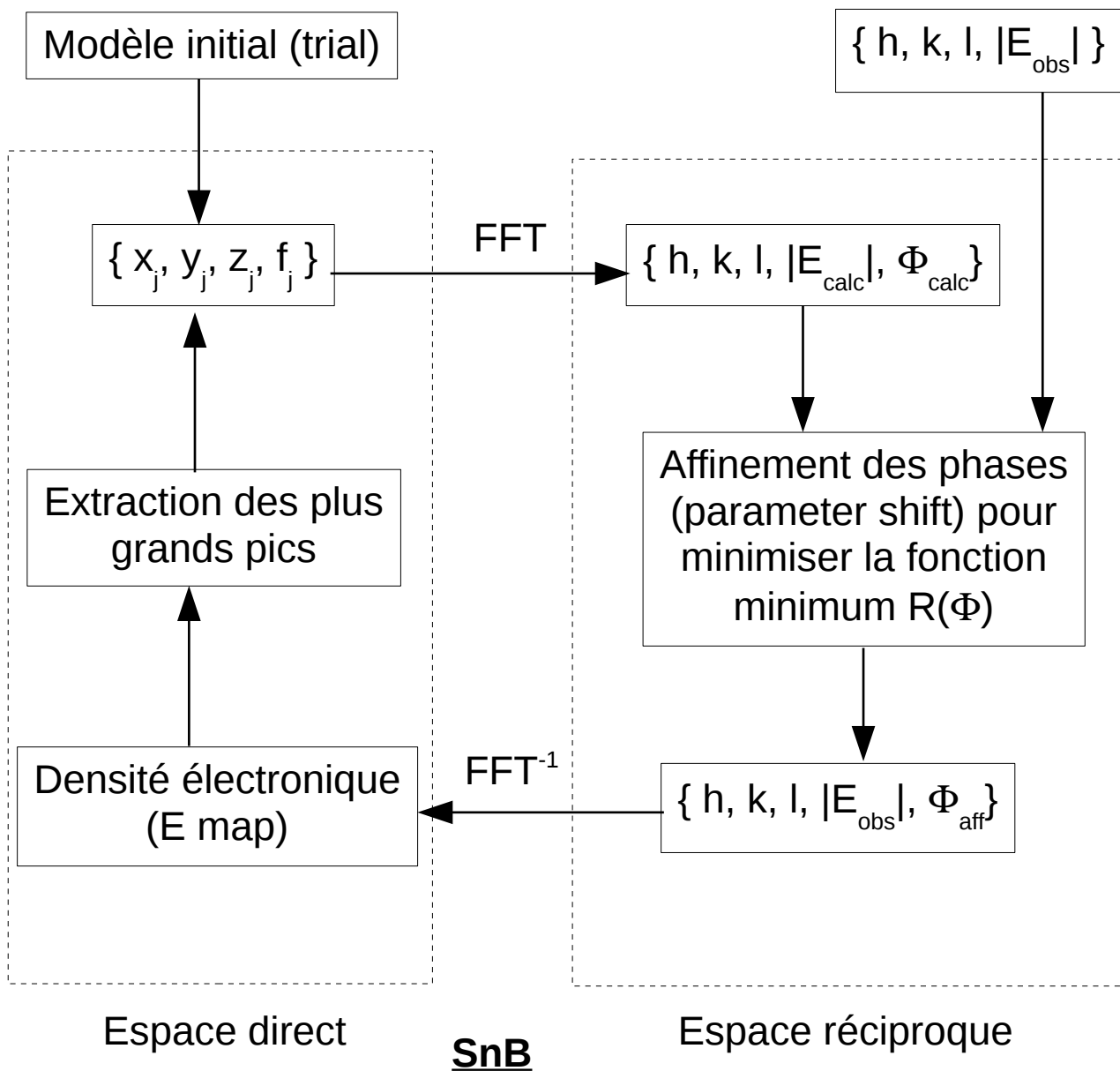
- pour un nombre suffisant de phases, contraintes à prendre des valeurs consistantes avec une structure atomique, $R(\phi)$ présente un minimum global lorsque toutes ces phases sont égales à leur vraie valeur.
- lorsque les phases sont égales à leur vraie valeur,
 $R(\phi) = R_T < 1/2$, indépendamment du choix de l'origine et de l'énantiomorphe.
- au contraire pour des phases aléatoires on a $R(\phi) = R_R > 1/2$.

Algorithme de SnB

Le fonctionnement de SnB découle directement du principe minimum :

- il consiste à faire varier les phases dans l'espace réciproque en vue de minimiser la valeur de la fonction minimum;
- puis à revenir dans l'espace direct pour contraindre les phases à prendre des valeurs consistantes avec une structure atomique.

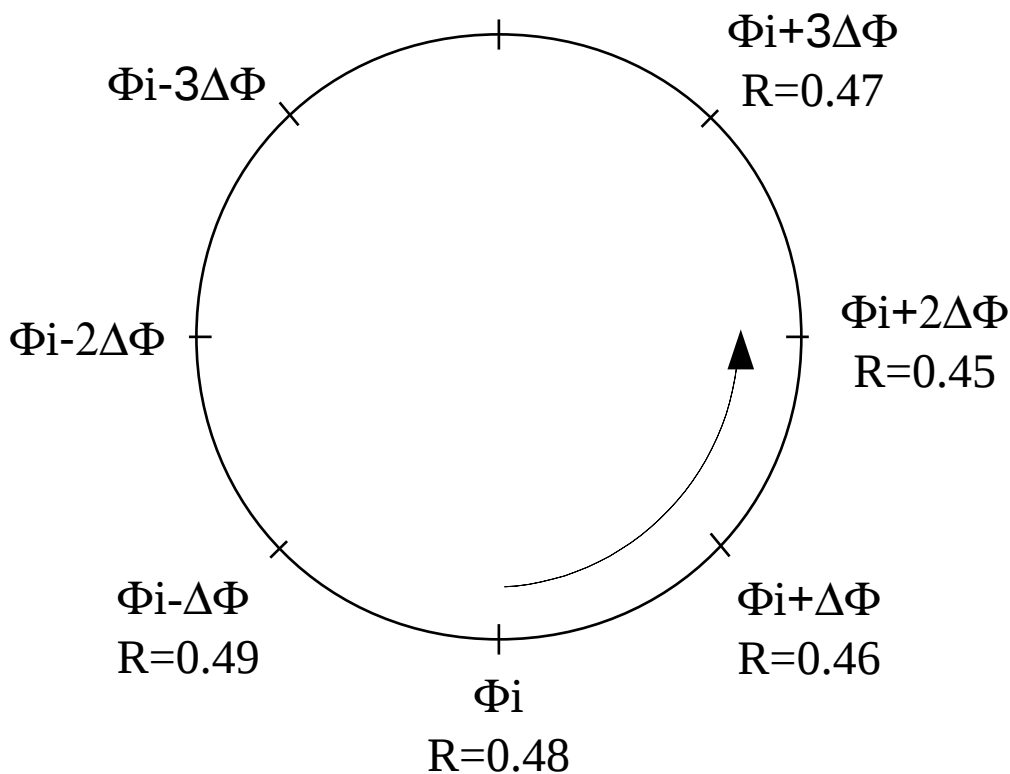
Un nombre (proportionnel à la taille de la structure) de tels cycles est effectué pour tenter de converger vers la solution.



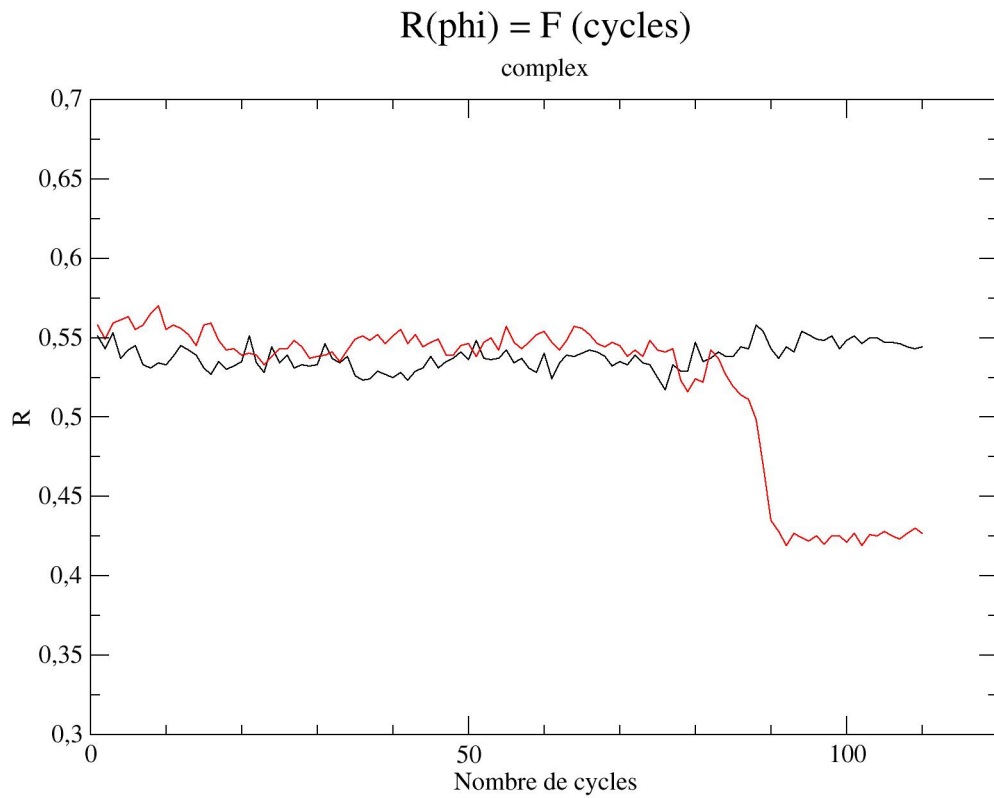
Affinement des phases par « parameter shift »

Les phases sont considérées par ordre décroissant des valeurs de E .

Lors de la modification de la i ème phase on choisit le sens de variation donnant $R(\phi)$ minimum ; la valeur retenue de la phase subit de nouveaux déplacements dans le même sens tant que $R(\phi)$ diminue et qu'un nombre maximum de déplacements n'a pas été dépassé.



La nouvelle valeur remplace immédiatement l'ancienne en mémoire, et est donc utilisée lors de l'affinement des phases suivantes.



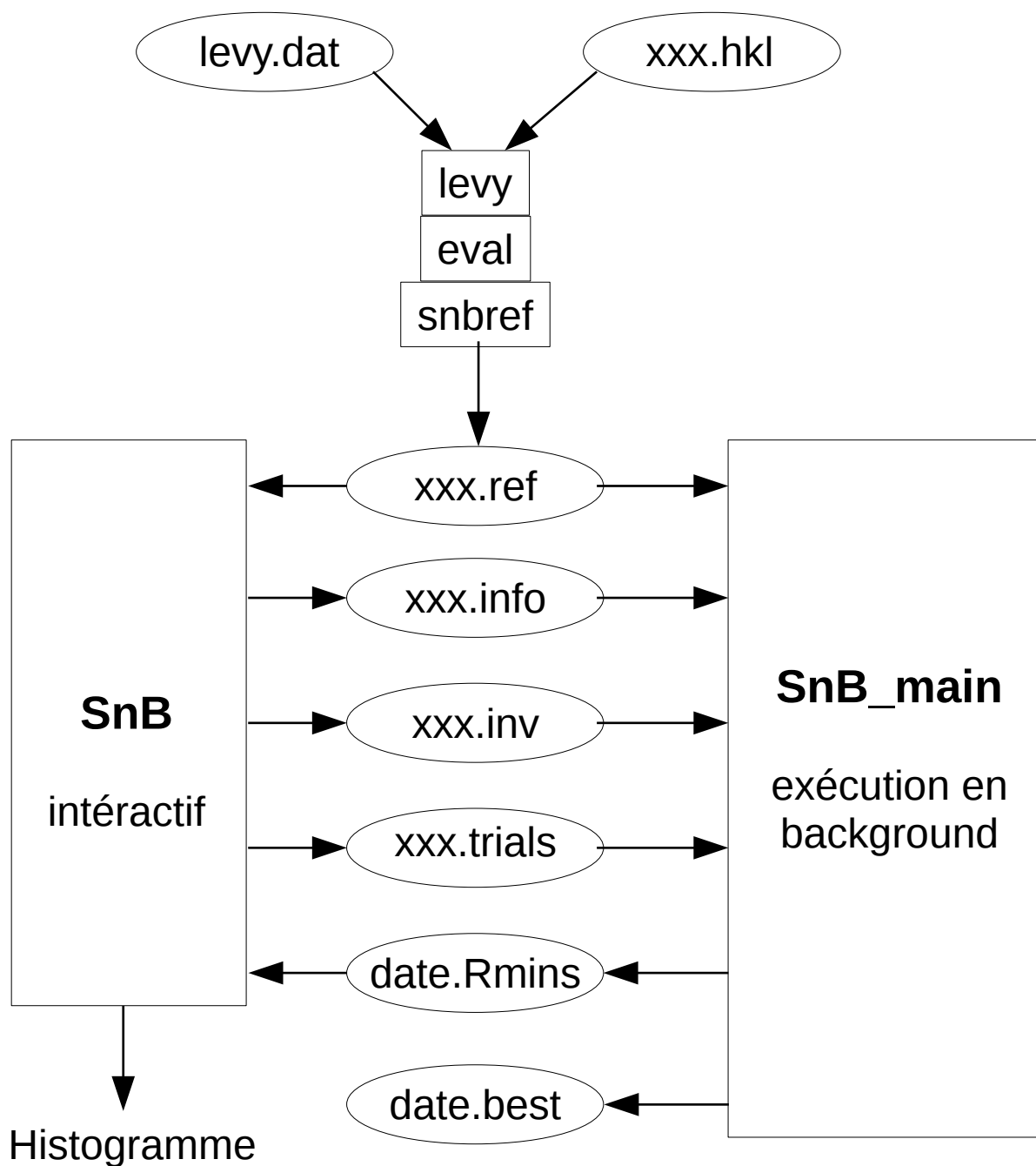
- Exemple d'évolution de $R(\phi)$ au cours des cycles d'affinement :
- pour un « trial » qui ne converge pas (courbe noire)
 - pour un « trial » qui conduit vers une solution (courbe rouge)

Utilisation pratique de SnB :

Préparation des données et calculs initiaux

L'utilisateur doit fournir :

- un fichier xxx.hkl contenant les $\{ h, k, l, F_H, \sigma(F_H) \}$ observés
- les données cristallographiques habituelles



Options à utiliser :

Options générales

(n est le nombre d'atomes non hydrogène de l'unité asymétrique)

Affinement des phases : méthode « Parameter Shift »

Groupes d'espace non centro-symétriques :

Incrément de phase $\Delta\phi$: 90°

Nombre maximum de modifications par phase : 2

Nombre de passes : 3 (ou 1 pour P1)

Groupes d'espace centro-symétriques :

Incrément de phase $\Delta\phi$: 180°

Nombre maximum de modifications par phase : 1

Nombre de passes : 1

Germe pour le générateur de nombres aléatoires : nombre premier

Nombre de modèles à générer : 1000

Nombre d'atomes par modèle : Minimum (n, 100)

Pas de la grille pour la FFT : (Résolution des données) / 3

Nombre de cycles SnB : n/2

Nombre de cycles E-Fourier : de l'ordre de 0.05n

Cas où la résolution est 1.0 Å ou mieux

Nombre de phases : 10n

Nombre de triplets : 100n

Nombre de quadruplets : 0

Nombre de cycles SnB :

n/2 si n < 400 et des atomes plus lourds que O sont présents

sinon n

Nombre de pics à extraire :

0.4n si des atomes plus lourds que O sont présents

sinon 0.8n

Cas où la résolution est de 1.1 à 1.4 Å

Augmenter le nombre d'invariants : 200n à 500n

Faire plus de cycles SnB : entre n et 1.5n

La présence d'atomes « lourds » (Cl ou S) augmente la probabilité de succès

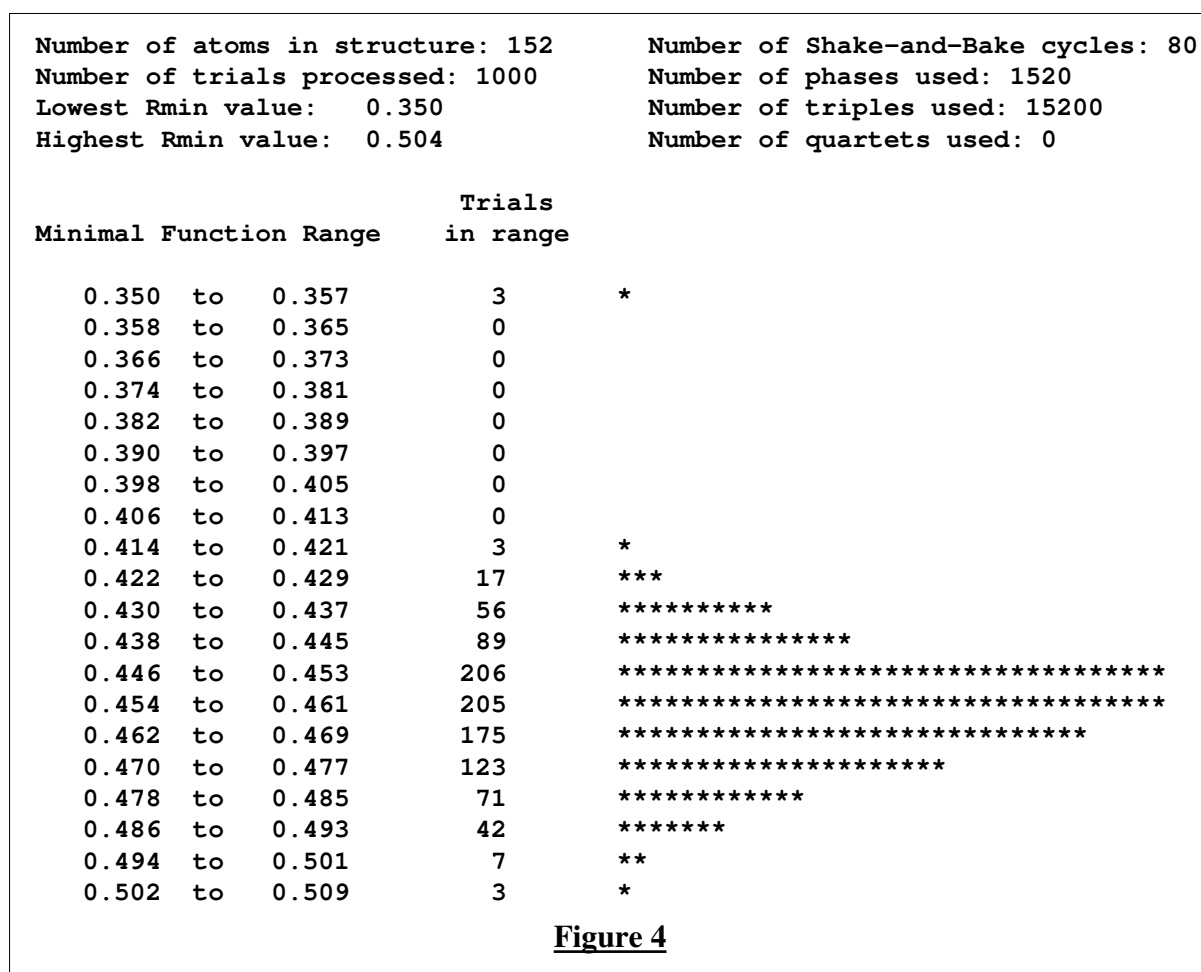
Histogramme résultat

SnB_main s'exécute en « background ».

A la fin du traitement de chaque modèle il écrit dans le fichier date.Rmins la valeur finale de la fonction minimum.

De plus il maintient à jour le fichier date.best qui contient la meilleure structure obtenue ($R(\phi)$ minimum).

A tout moment pendant que le calcul se déroule, l'utilisateur a la possibilité de visualiser à l'aide de SnB l'histogramme des valeurs de la fonction minimum pour les modèles déjà traités :



2. Exemples d'applications :

Structures ne comportant pas d'atome « lourd »

Structure	Atomes non H dans u.a.	Groupe d'espace	Résolution (Å)
Cyclodextrine	82	C2	0.8
Cyclic peptide	85	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	0.77
Ternatine + dioxane	110	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	0.94
Theonellapeptolide Id	111	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	0.9
Scripps	144	P1	0.89
Cyclic dodeca peptide	156	P1	1.0
Riboflavin butyrate	188	P1	?
Gramicidin A	317	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	0.86
DMSO d6 peptide	326	P1	1.2

Structures comportant des atomes « lourds » (Cl, S, Fe ...)

C'est évidemment le domaine d'application le plus spectaculaire de SnB :

Structure	Atomes non H dans u.a.	Groupe d'espace	Résolution (Å)
Alpha Contoxin PnIA	110	P2 ₁	1.1
Alpha Contoxin G1	117	P2 ₁	1.2
Vancomycin	255	P4 ₃ 2 ₁ 2	0.9
Er-1 Pheromone	328	C2	1.0
Crambin	400	P2 ₁	0.83
Vancomycin	440	P1	1.0
Alpha-1 peptide	471	P1	0.92
Rubredoxin	497	P2 ₁	1.0
Tox II	624	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	0.96
Lysozyme	~1200	P1	0.9

Autre utilisation

SnB a aussi été utilisé pour déterminer directement la sous-structure formée des atomes lourds d'une macromolécule, à partir de mesures exploitant la diffusion anormale de ces atomes.

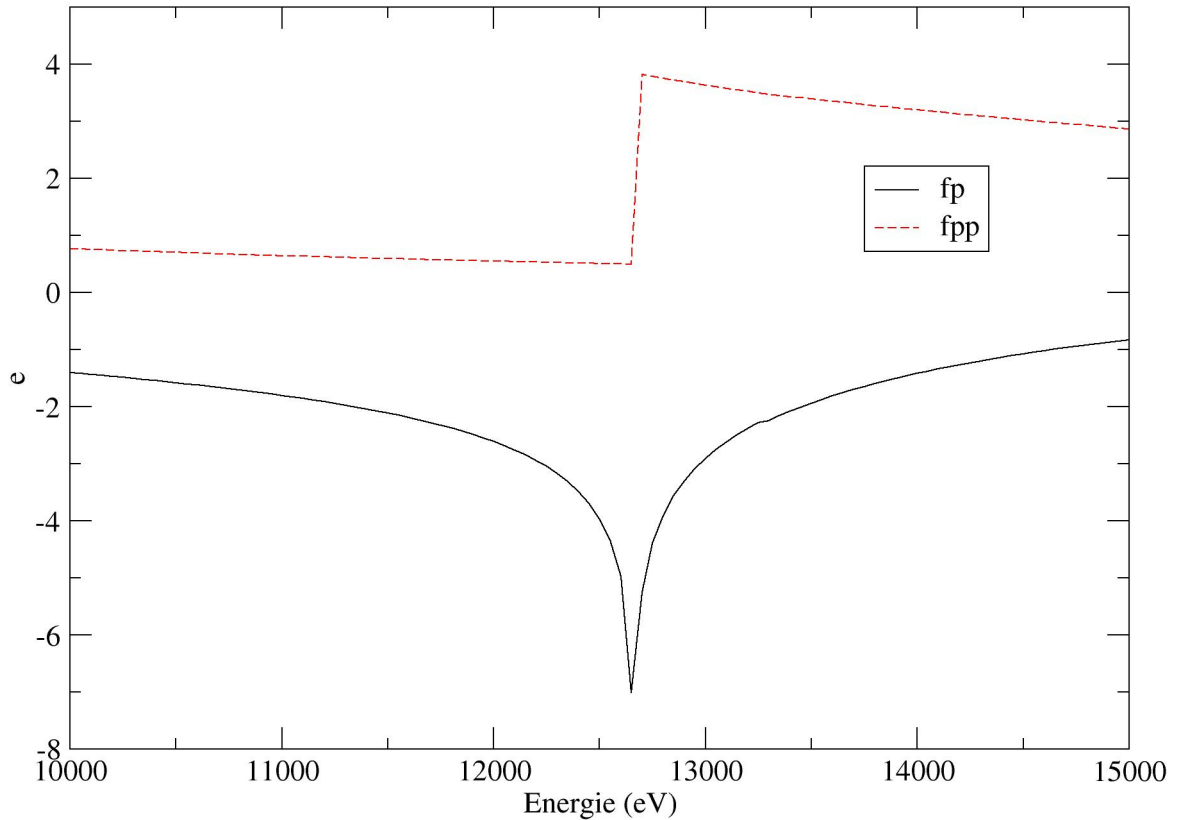
Les étapes sont les suivantes :

- un plasmide contenant le gène codant pour la protéine est incorporé dans une bactérie, et celle-ci est cultivée dans un milieu contenant des Séléno-méthionines (en moyenne les protéines contiennent 5% de méthionines).
- La protéine est purifiée, puis cristallisée.
- Les mesures sont faites avec le rayonnement synchrotron à des longueurs d'onde proche du seuil de Se ($\sim 0.979 \text{ \AA}$) pour maximiser les écarts entre $|F_H|$ et $|F_{\bar{H}}|$
- Après déduction des facteurs de structure normalisés, on ne calcule pas les différences $\Delta E_H^{\text{anom}} = ||E_H| - |E_{\bar{H}}||$ mais une renormalisation spéciale est effectuée à l'aide du programme diffE de R.Blessing, et seules les paires de réflexions significatives sont conservées.
- On utilise SnB pour résoudre la sous-structure des atomes lourds à partir des diffE.

Protéine	Poids Da	Nombre de Se	Résolution Å
C3d	35000	8	2
AdoHcy hydrolase	95000	30	2.8

$$f = f_0 + f' + f''$$

Selenium



Pendant de nombreuses années, Bernard Bachet a résolu des structures de dérivés de la Pristinamycine, dans le cadre d'un contrat avec Rhone-Poulenc-Rorer, et maintenant Isabelle Billy a prit le relai.

Cependant vous n'en avez probablement pas entendu parler ; c'est pourquoi avant de présenter deux structures résolues avec SnB je voudrais passer rapidement en revue les caractéristiques de la Pristinamycine.

3. Utilisation au LMCP : la Pristinamycine

Classification :

Dans la classification des antibiotiques, la Pristinamycine se place dans le groupe des Streptogramines (parfois aussi appelées Synergistines) qui comporte principalement les antibiotiques suivants:

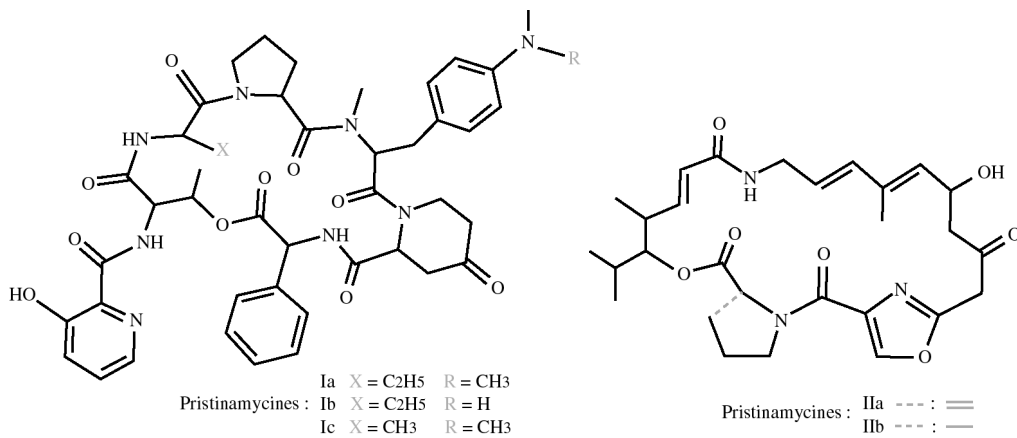
Organisme	Antibiotique	Nom commercial	Société/code
<i>S. graminofaciens</i>	Streptogramine	-	-
<i>S. virginiae</i>	Virginiamycine	Staphylomycine	SmithBeecham
<i>S. pristinaesperalis</i>	Pristinamycine	Pyostacine Synercid ?	RP7293 RP59500 RPR106972
<i>S. mitakaensis</i>	Mikamycine	?	Banyu
<i>S. ostreogriseus</i>	Ostreogrycine	-	-
<i>S. loidensis</i>	Vernamycine	-	-
<i>S. lavendulae</i>	Etamycine	-	-
<i>S. griseus</i>	Viridogriseine	-	-
<i>S. griseoviridis</i>	Griseoviridine	-	-

La Pristinamycine naturelle :

Elle a été isolée dans les années 60 (Preud'homme et al. 1965) à partir de microorganismes Streptomyces Pristinaespiralis, et se présente comme une poudre blanche formée de deux groupes de constituants:

Constituant	% en poids
Pristinamycine I a	15 à 22
Pristinamycine I b	5 à 8
Pristinamycine I c	< 1
Pristinamycine II a	45 à 60
Pristinamycine II b	5 à 10

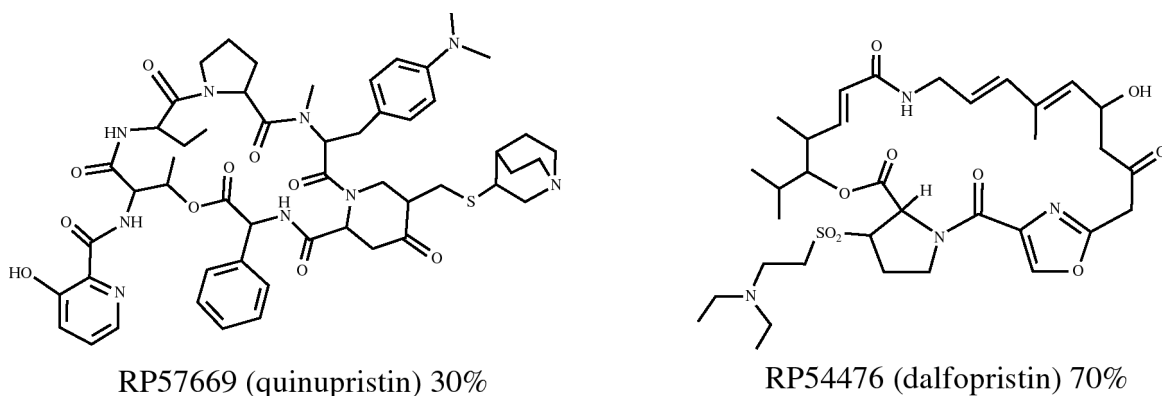
Les molécules du 1^{er} groupe sont des cyclo-peptides formant un macrocycle à 19 maillons, et celles du 2^{ème} groupe sont des macrolides, formant un macrocycle à 23 maillons.



Les dérivés semi-synthétiques :

La Pristinamycine naturelle présente l'inconvénient d'être très peu soluble dans l'eau. C'est pourquoi les chimistes de RPR ont mis au point des dérivés semi-synthétiques de la Pristinamycine (Paris et al. 1990).

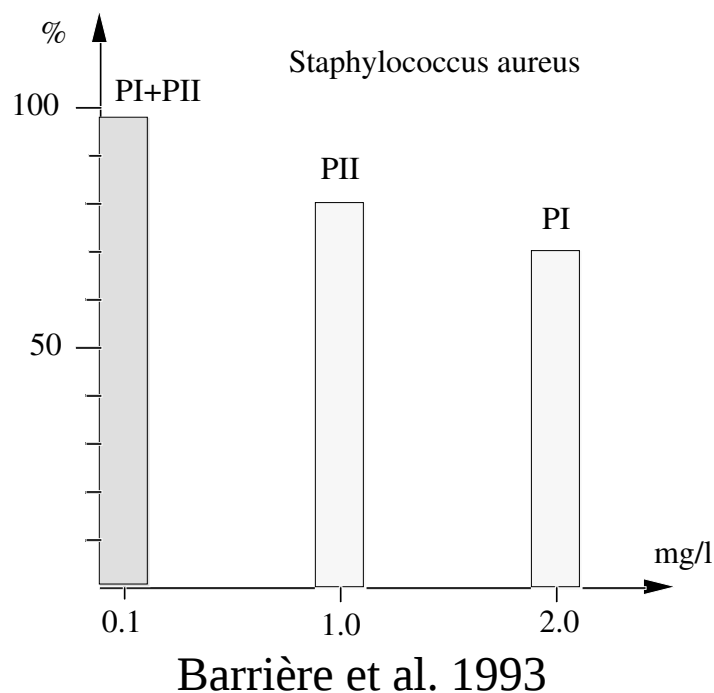
Le Synercid (RP59500), qui vient d'être autorisé aux USA et en Angleterre, sera administré par voie parentérale. Il se présente sous la forme suivante:



Le RP106972, dont la structure a été résolue au laboratoire grâce à SnB, sera dédié à une utilisation par voie orale.

Activité biologique de la Pristinamycine :

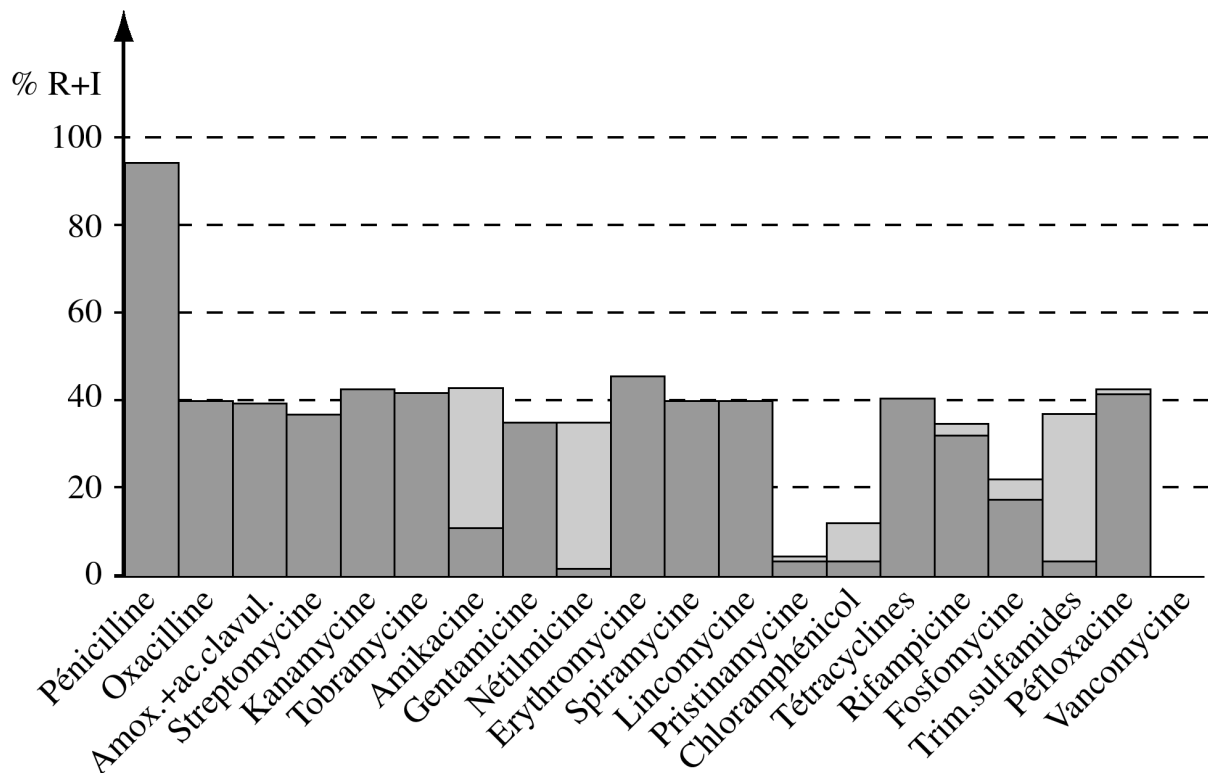
Comme les autres Streptogramines il s'agit d'un antibiotique à synergie d'action, c'est-à-dire qu'un composant pris séparément ne montre qu'une faible activité antibactérienne, alors que le mélange de deux constituants de chaque groupe présente une activité très supérieure à la somme des activités individuelles (x10 à x16).



De plus, un composant seul est seulement bactériostatique, alors que leur association est un puissant bactéricide vis à vis des bactéries sensibles.

La Pristinamycine qui possède une bonne diffusion tissulaire, présente une toxicité faible et une excellente activité contre les bactéries Gram +.

Elle peut-être utilisée pour le traitement des pneumonies, des infections de la peau et plus particulièrement contre les Staphylocoques.

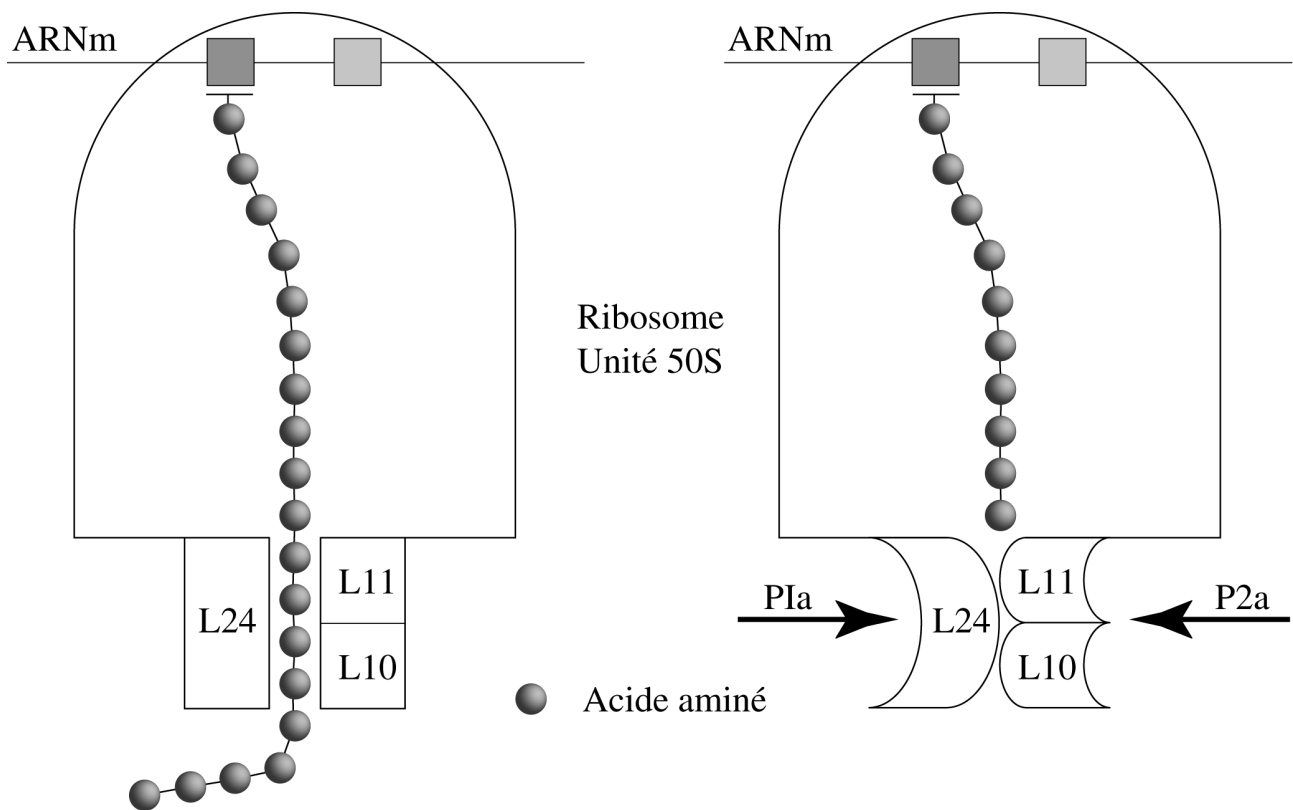


Etude sur 1361 souches Staphylococcus aureus (Soussy 1994)

Mécanisme d'action :

La Pristinamycine est un inhibiteur de la synthèse protéique. Le mécanisme d'action proposé (Aumercier et al. 1992) est le suivant: après pénétration dans les cellules bactériennes par diffusion elle se lie aux ribosomes 70S. Le complexe PIa + ribosome + PIIa formé est très stable.

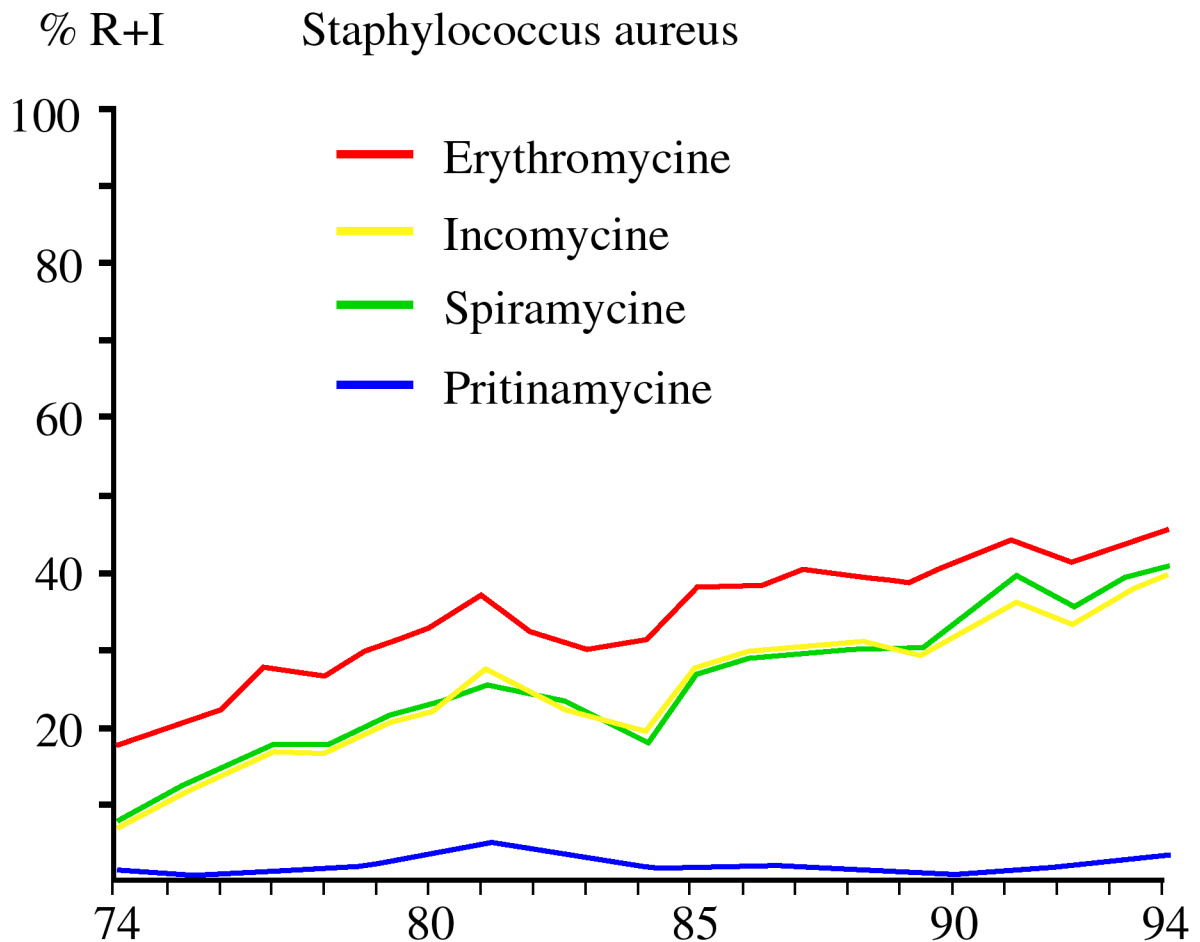
La PIIa modifie la conformation des protéines L10 et L11 de la sous-unité 50S, et la PIa se lie à la protéine L24, ce qui conduit à boucher le canal servant à extruder les protéines en formation.



Il y aurait peut-être aussi une influence sur la tRNA hydrolase.

Résistances à la Pristinamycine :

Comme les autres antibiotiques elle est aussi sujette au phénomène de résistance, mais le taux de résistance ne semble pas augmenter au cours du temps , comme le montrent les résultats d'une étude à l'hôpital Henri - Mondor (Soussy 1997) :

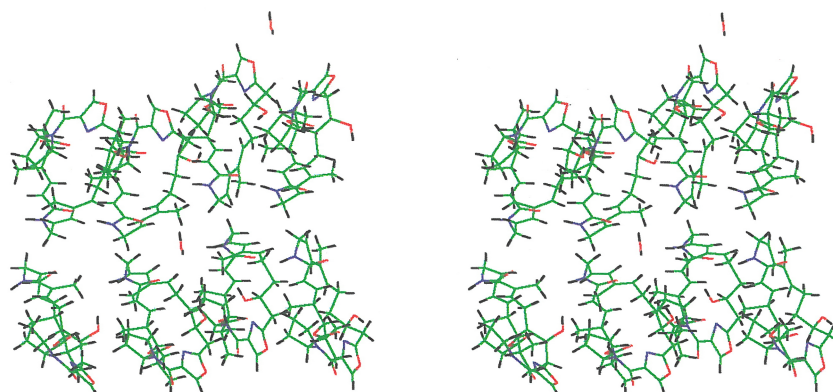


Structures résolues avec SnB au LMCP puis affinées avec Crystals par B.Bachet

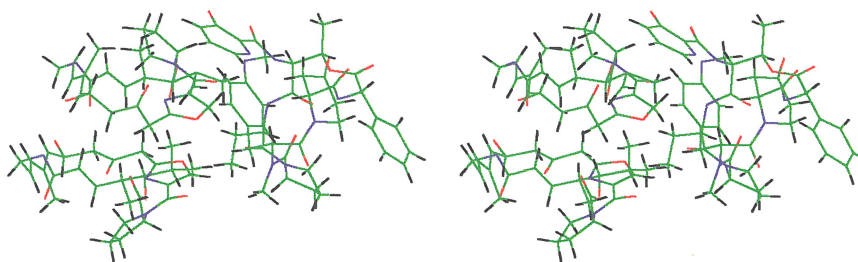
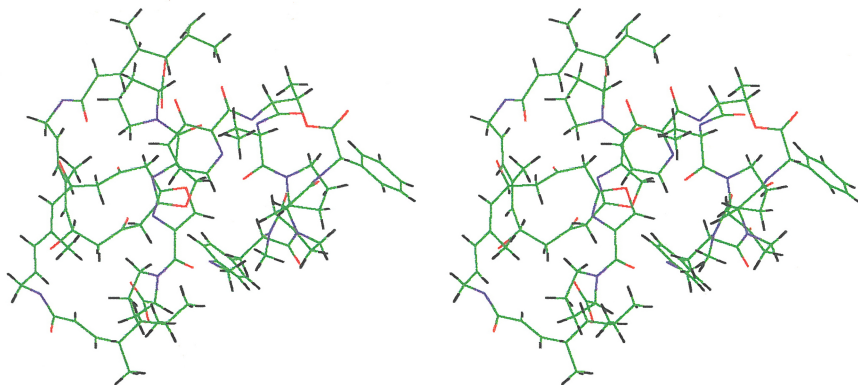
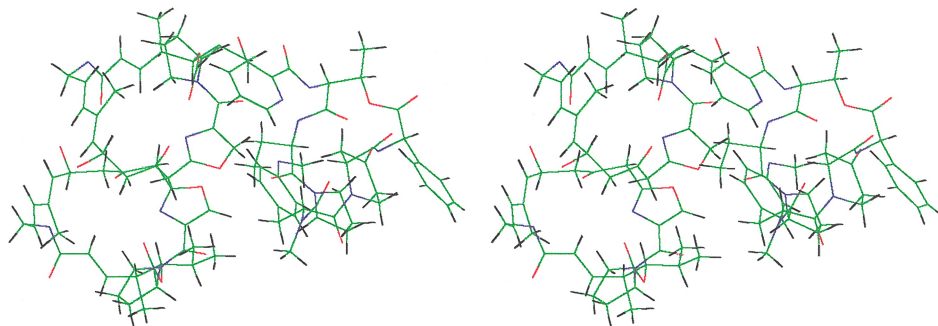
	RPR106972	RP123263
Groupe d'espace	$P2_12_12_1$	$P2_1$
Unité Asymétrique	$C_{44}O_{10}N_8 + 2(C_{28}O_7N_3)$	$8(C_{28}N_3O_6H_{39})$
Nbr. d'atomes non H / u.a.	138	296
Nbr. max. de réflexions	9100	9900
Résolution en Å	0.9	1.1
Nbr. de phases et de triplets	1360 - 13600	2960 - 29600
Nbr. de cycles SnB	110	150
Nbr. de solutions	2	1
Temps de calcul (1000 trials)	36 heures	~4 jours

Temps de calcul approximatifs pour un Silicon-Graphics Octane (processeur R10000).

Vue stéréographique de RP123263 :



Vues stéréographique du complexe RPR106972 :



Conclusions :

- SnB est un excellent programme de résolution de moyennes structures par méthode directe;
- il comble le vide qui existait entre les logiciels dédiés aux petites structures et ceux des macromolécules;

Limites de SnB

- Pour les structures ne contenant pas d'atome « lourd », une petite étude confirmée par d'autres résultats montre que des données jusqu'à une résolution de 1.15 Å environ doivent être disponibles pour avoir des chances de mener à une solution.
- Par contre la présence d'atomes « lourds » augmente les chances de succès, et il a été montré sur des structures comportant jusqu'à 290 atomes que des solutions sortent encore à des résolutions de 1.4 Å.
- Le nombre de phases à affiner, le nombre de cycles SnB à effectuer et le nombre de modèles à essayer augmentent avec la taille de la structure à résoudre. Ceci implique une rapide croissance non linéaire du temps de calcul pour obtenir une solution (par exemple on peut estimer à environ une semaine le temps CPU nécessaire pour résoudre la structure Tox II sur la machine citée précédemment). Ce facteur peut devenir une limitation pour les grosses structures.

Perspectives

Logiciel :

Dans un article intitulé « Looking Ahead » H.Hauptman introduit une nouvelle fonction minimum $R(\phi, |E_H|)$ des phases et des modules à haute résolution $|E_H|$, et énonce un nouveau principe minimum qui laisse penser qu'il est en principe possible de résoudre directement de grosses structures si un ensemble de modules $\{|E_L|\}$ à basse et moyenne résolution est connu (et suffisant pour déterminer une structure cristalline).

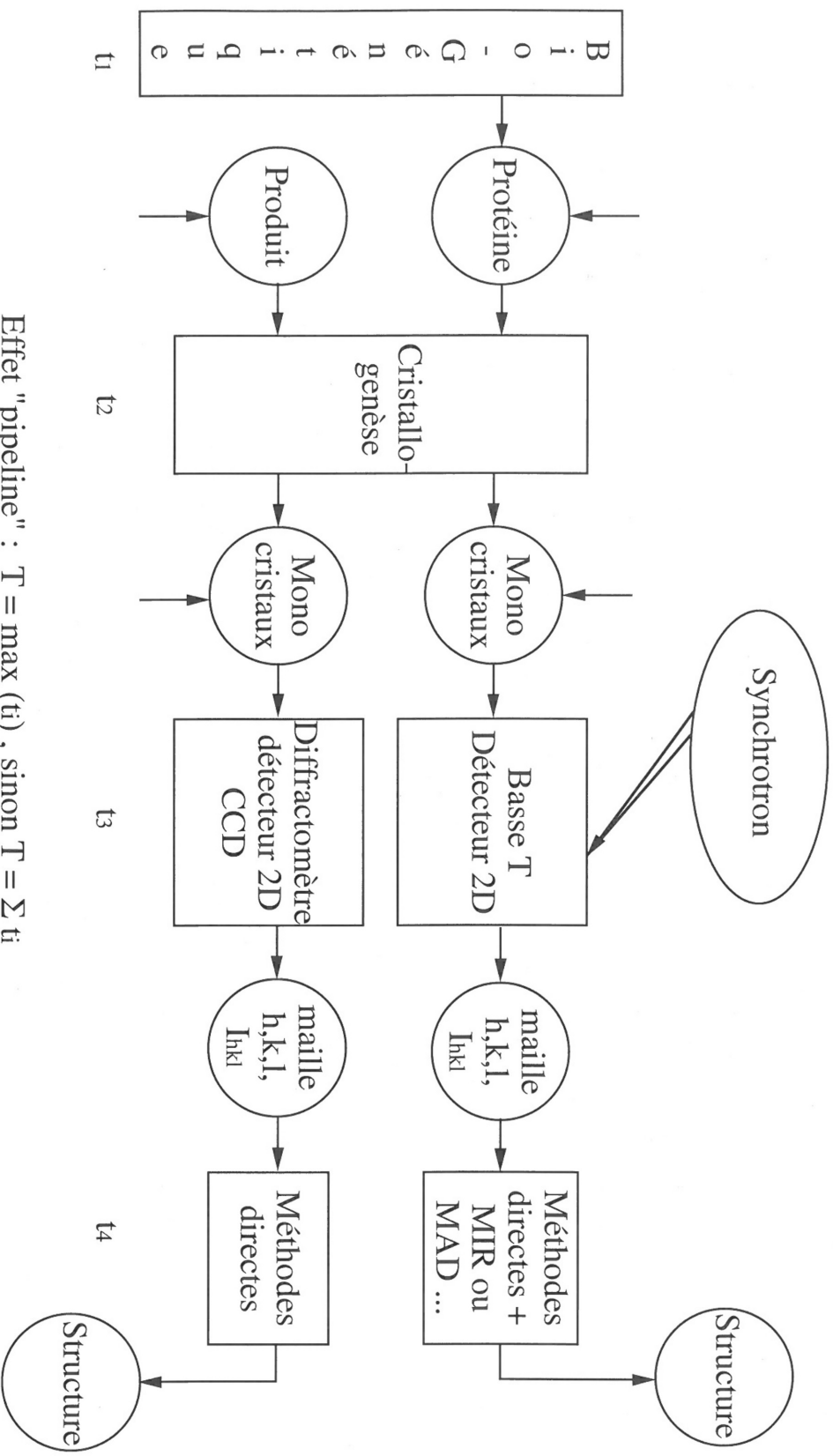
SnB n'est que le premier d'une nouvelle génération de programmes par méthode directe :

- Shelxd de G.Sheldrick est en cours de développement et a permis la résolution d'une protéine de 2024 atomes à 1.2 Å.
- SIR99 de l'école Italienne, est en passe d'être disponible et a résolu la structure de la cutinase (1700 atomes à 1 Å) et semble beaucoup plus rapide que SnB.

Pristinamycine:

Il serait intéressant de résoudre les structures des protéines L10, L11 et L24 et de leurs complexes avec les PI et PII, pour une souche sensible, afin de comprendre les mécanismes d'interaction de l'antibiotique.

Puis il faudrait faire la structure des mêmes protéines pour une souche résistante, afin d'élucider le mécanisme de résistance, pour espérer tenter d'y remédier dans le futur.



Effet "pipeline" : $T = \max(t_i)$, sinon $T = \sum t_i$

Laboratoire de Cristallographie structurale moderne

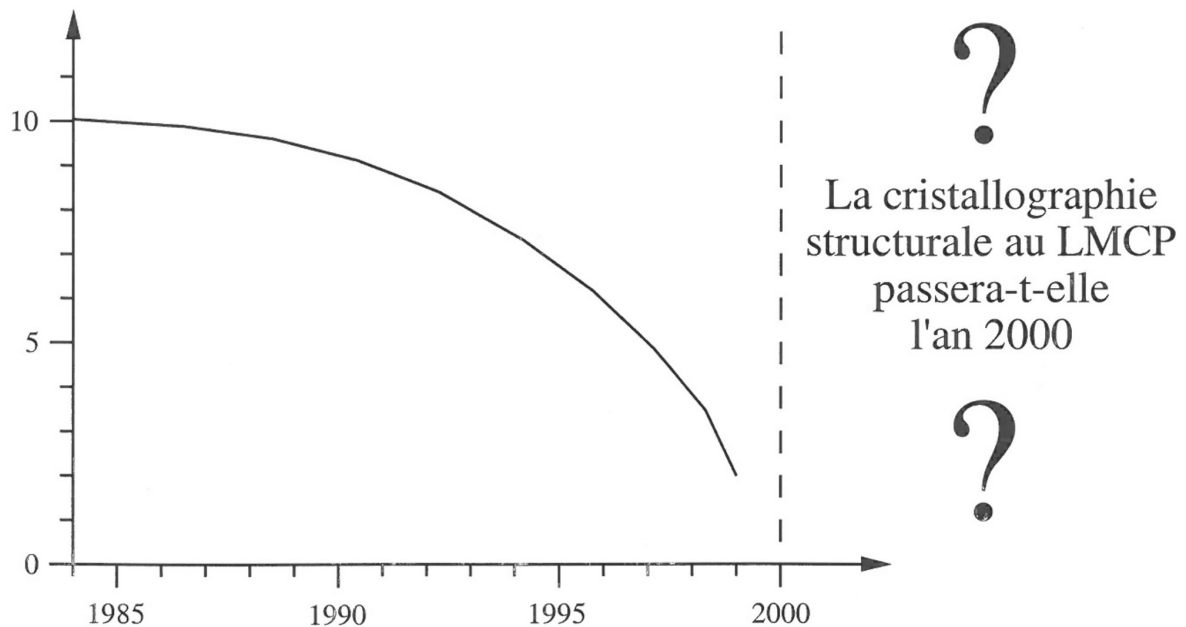
Etat au LMCP

Le matériel : il a plus de 10 ans

Un CAD4 piloté à partir d'un PC
logiciel et procédure de mesure « viellots »
mais permet encore de travailler
=> environ 10 structures par an

Un FAST piloté par un Vax
« marche quand on a pas de cristal,
mais tombe en panne dès qu'on en a un »
=> environ 1 structure / 5 ans

Nombre de personnes travaillant à la résolution de structures
(allure générale)



Références bibliographiques :

SnB :

H.Hauptman, in Crystallographic Computing 5, From Chemistry to Biology, edited by D.Moras, A.Podjarny & J.Thierry, IUCr Oxford University Press (1991) 324-332

G.deTitta, C.Weeks, P.Thuman, R.Miller & H.Hauptman, Acta Cryst. **A50** (1994) 203-210

C.Weeks, G.deTitta, H.Hauptman, P.Thuman & R.Miller, Acta Cryst. **A50** (1994) 210-220

R.Miller, S.Gallo, H.Khalak & C.Weeks, J.Appl.Cryst. **27** (1994) 613-621

H.Hauptman, Acta Cryst. **B51** (1995) 416-422

C.Weeks & R.Miller, in Crystallographic Computing 7, edited by P.Bourne & K.Watenpaugh, Bellingham Washington (1996) 138-147

G.Smith, B.Nagar, J.Rini, H.Hauptman & R.Blessing, Acta Cryst. **D54** (1998) 799-804

G.Sheldrick, Proc. of the American Crystallographic Association meeting, W0192 (1998) Arlington

C.Weeks & R.Miller, Acta Cryst. **D55** (1999) 492-500

M.Burla, G.Polidori, B.Carrozzini, C.Giacovazzo, M.Camalli & R.Spagna, XVIIIth IUCr Congress, Abstract P12.02.008 (1999) Glasgow

Pristinamycine :

J.Preud'homme, A.Belloc, Y.Charpentié et P.Tarridec

Un antibiotique formé de deux groupes de composants à synergie d'action : la pristinamycine. C.R. Acad. Sc. Paris, t. 260 (25 janvier 1965). Groupe 13. 1309-1312

J.Preud'homme, P.Tarridec et A.Belloc

Pristinamycine : isolement, caractérisation et identification des constituants.

Bulletin de la Société Chimique de France (1968) n°2, 585-591

J.M.Paris (1990) ?

M.Aumercier, S.Bouhallab, M-L.Capmau and F.Le Goffic

RP59500 : a proposed mechanism for its bacterial activity

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (1992) 30, Suppl.A, 9-14

J.C.Barrière and J.M.Paris

RP59500 and related semisynthetic streptogramins

Drugs of the future 1993, 18(9) : 833-845

J.M.Paris, J.François, C.Molherat, F.Albano, M.Robin, M.Vuilhorgne and J.C.Barrière

Unusual transformation of the 3-Hydroxy-picolinoyl residue of Pristinamycine Ia

The Journal of Antibiotics (1995) vol.48, 7, 676-682

C.J.Soussy

Etat actuel de la résistance aux antibiotiques

Médecine Thérapeutique vol.3, hors série (1997) 24-36