

82. Francesco DI RAIMONDO e Vittorio ORTALI. — Sull'azione antibiotica della streptomicina associata a diverse sostanze.

Nota II.

Riassunto. — La metionina e il trealosio, soli o associati alla streptomicina, sono senza azione sulla crescita del *Myc. avium*. L'ac. ascorbico e la cistina esercitano un'azione ritardatrice sullo sviluppo del *Myc. avium*; l'ac. ascorbico rinforza l'azione della streptomicina. La colina e l'inosite accelerano la crescita del *Myc. avium*, ciò si avvera anche in presenza di streptomicina.

Résumé. — La méthionine et le trèhalose, seuls ou associés à la streptomycine, sont sans action sur la croissance du *Myc. avium*. L'acide ascorbique et la cystine montrent une action retardatrice sur le développement du *Myc. avium*; l'acide ascorbique renforce l'action de la streptomycine. La choline et l'inosite accélèrent la croissance du *Myc. avium*, ce qui se vérifie aussi en présence de streptomycine.

Summary. — Methionine and trehalose, either alone or associated with streptomycin, have no action on the growth of *Myc. avium*. Ascorbic acid and cystine have a retarding action on the growth of *Myc. avium*; ascorbic acid strengthens the action of streptomycin. Choline and inosite hasten the growth of *Myc. avium*, which also occurs in the presence of streptomycin.

Zusammenfassung. — Das Methionin und die Trehalose, allein oder mit Streptomycin associiert, haben auf das Wachstum von *Myc. avium* keine Wirkung. Die Ascorbinsäure und das Cystin haben eine hemmende Wirkung auf die Entwicklung des *Myc. avium*; die Ascorbinsäure verstärkt die Wirkung des Streptomicins. Das Cholin und der Inosit beschleunigen das Wachstum des *Myc. avium*, dies trifft auch bei Anwesenheit von Streptomycin zu.

Proseguendo nello studio dell'associazione di diverse sostanze alla streptomicina, riferiamo i risultati ottenuti con alcuni amino-acidi (cistina e metionina), con zuccheri ciclici (inosite e trealosio), con una base qua-

ternaria (colina) ed infine con un composto appartenente agli agenti ossido-riduttivi (ac. ascorbico).

Non esiste in questo argomento un'ampia letteratura.

Jalili (1946) riferisce di aver osservato una certa inibizione esercitata dall'acido ascorbico sullo stafilococco aureo, e di un sinergismo notevole esercitato dallo stesso acido nei riguardi della penicillina, a dosi medie (1 mg su 10 cm³ di terreno).

Green e Waksman (1948) dimostrano come l'attività della streptomina sia ridotta dal glucosio, dal NaCl, dal peptone e dalla cisteina. Anche Geiger e coll. (1946), affermano che l'attività della streptomicina viene inibita dalla cisteina e da altre sostanze riducenti. I primi due autori interpretano il fenomeno come un abbassamento del potenziale di ossidoriduzione del mezzo, i secondi sono più inclini a ritenere che le sostanze esaminate blocchino alcuni gruppi attivi della molecola streptomicinica.

In un esteso lavoro, Bond e coll. (1946) studiano l'azione della streptomicina in differenti condizioni di aereo ed anaerobiosi, e in associazione con diverse sostanze riducenti e mettono in evidenza come l'attività della streptomicina venga ridotta dalla cisteina.

E' interessante sottolineare il fatto che la cistina, differente dalla cisteina per non possedere nella sua molecola zolfo legato ad idrogeno nel gruppo attivo riducente SH, non dimostra, almeno nei riguardi dei composti sulfonamidici (D'Alessandro e Comes, 194), la stessa proprietà inibente.

Per quanto riguarda la metionina, occorre sottolineare che essa, mentre aumenta la sensibilità alla penicillina dei germi Gram-negativi (Schwartzmann, 1945), ne diminuisce la sensibilità verso la streptomicina (Green e Waksman 1948, l. c.).

TECNICA

Abbiamo seguito la stessa tecnica di insemenzamento e di determinazione della curva di accrescimento descritti nella nota precedente. Anche lo stipite usato è stato lo stesso, un *Mycobacterium avium* denominato Cow 70. Abbiamo tenuto particolarmente conto, in questo secondo gruppo di osservazioni, del pH delle culture, particolarmente nelle fasi avanzate

dello sviluppo batterico; ciò per poter stabilire se i fenomeni comparsi con l'aggiunta al terreno delle sostanze studiate, fossero a queste direttamente imputabili e non invece a mutamenti nell'equilibrio idrogenionico, da esse provocati; tuttavia tali spostamenti di pH non si sono verificati, almeno con le concentrazioni da noi usate.

Abbiamo determinato anche questa volta, per ogni sostanza in esame, l'azione specifica sul germe saggiato e l'influenza sull'antibiosi streptomycinica; le concentrazioni usate sono state tre: 10, 100 e 1000 γ per cm^3 .

PARTE SPERIMENTALE

Inosite. — Tale zucchero ciclico si è dimostrato, specialmente a medie e piccole dosi, un energico fattore favorente l'accrescimento batterico; ciò si ha anche in presenza di streptomicina. Nella fig. 1 sono riprodotti i risultati ottenuti con 100 γ di inosite per cm^3 .

Acido ascorbico. — In dosi di 1000 γ per cm^3 , prolunga a quasi tutta la quinta giornata la fase di latenza che nei controlli dura solo 24 ore; associato alla streptomicina, ne rafforza l'azione, inibendo la crescita del

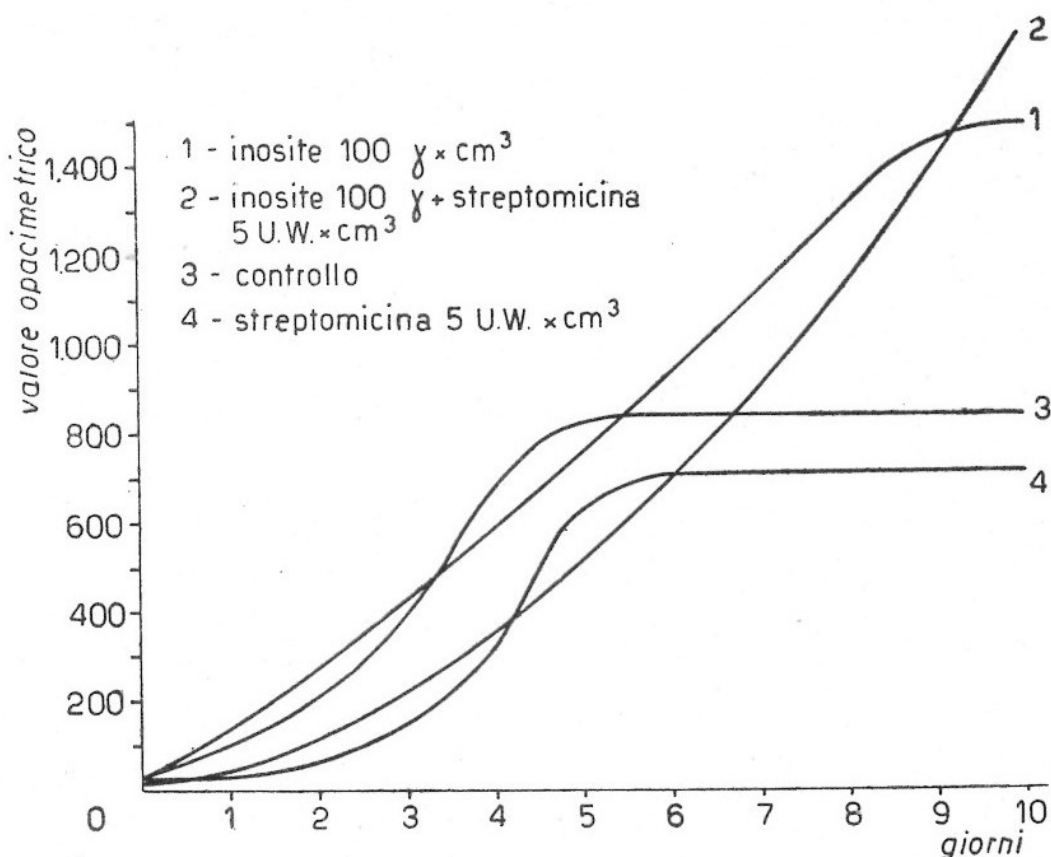


FIG. 1.

germe per tutte le dieci giornate di osservazione, mentre ugual quantità di streptomicina inibisce la crescita soltanto per 72 ore (v. fig. 2).

A dosi di 100 e 10 γ per cm^3 , l'acido ascorbico possiede le stesse capacità sia pure con intensità proporzionalmente minore.

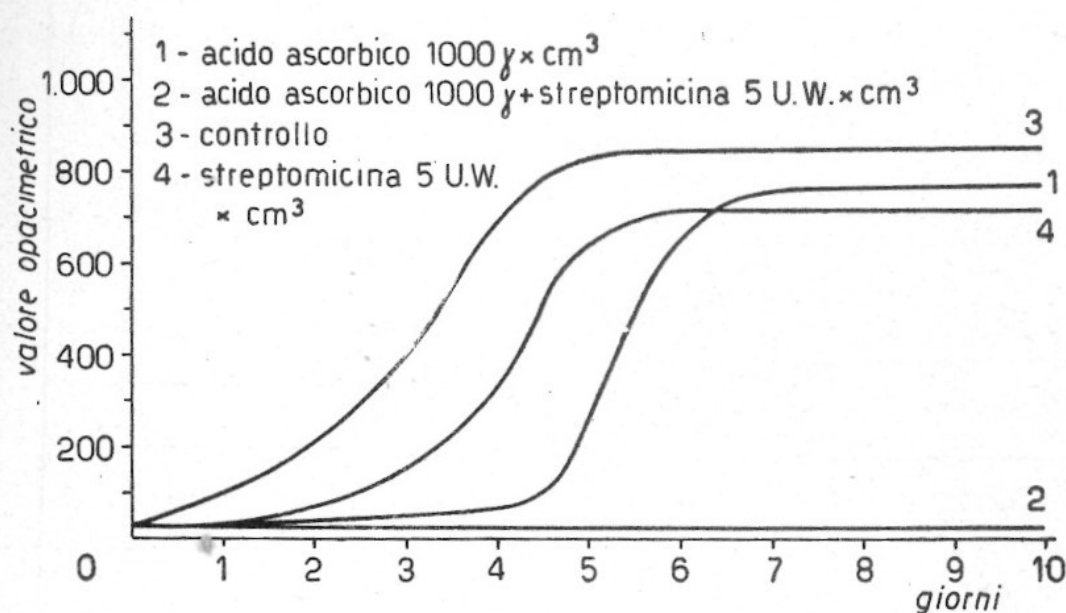


FIG. 2.

Cistina. — 1000 γ di cistina, associati o no a streptomicina inibiscono la crescita del germe sino alla 10^a giornata; a dosi minori sia sola che associata a streptomicina, è praticamente inattiva. I risultati ottenuti con 1000 e 100 γ di cistina per m^3 sono riportati nelle fig. 3 e 4.

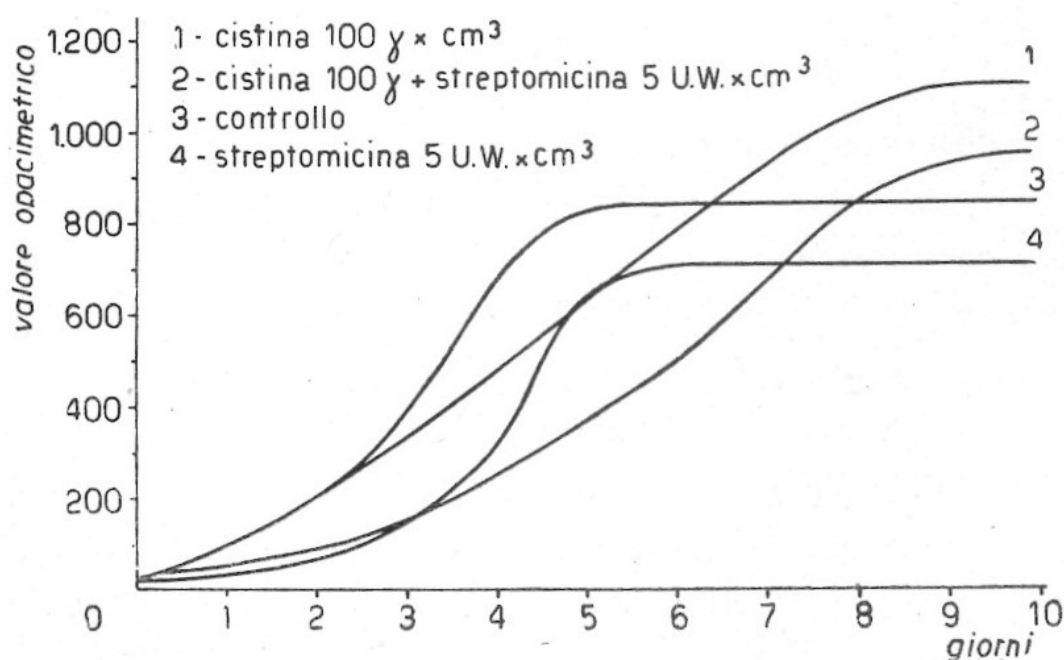


FIG. 3.

Colina. — In una delle tre dosi impiegate (10, 100 e 1000 γ per cm^3) riduce leggermente il periodo di latenza; tale riduzione si ottiene anche associandola alla streptomicina.

Metionina e trealosio. — In tutte e tre le concentrazioni usate, queste due sostanze non hanno dimostrato alcuna azione specifica sul germe, nè hanno esercitato influenza alcuna sull'attività della streptomicina.

Nella unita tabella sono riportati tutti i risultati ottenuti, compresi quelli già rappresentati graficamente.

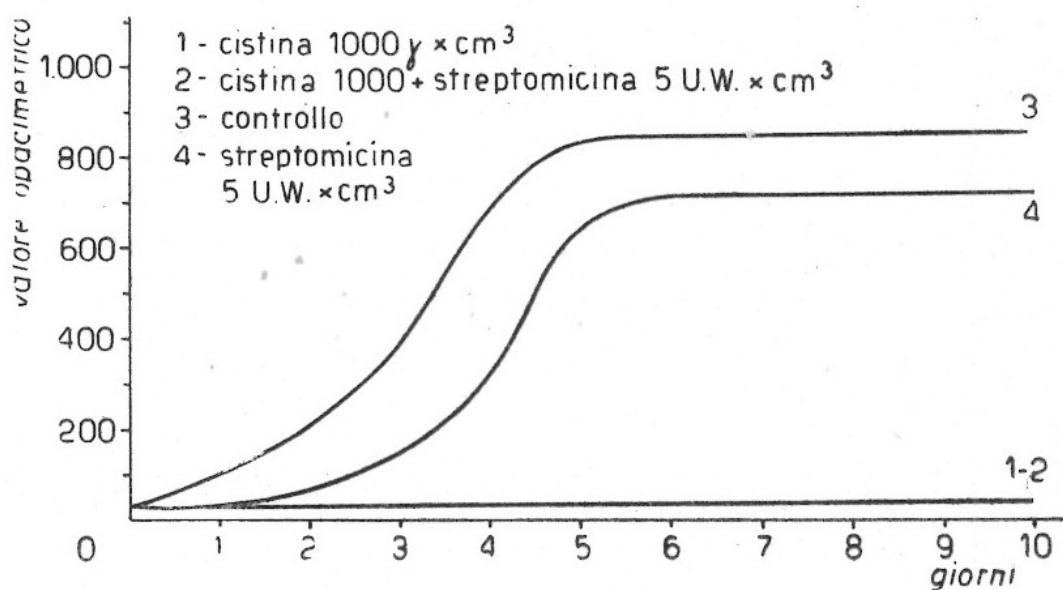


FIG. 4.

CONCLUSIONI

I risultati sperimentali mettono in evidenza come la metionina e il trealosio siano sprovvisti di qualsiasi azione, sia se impiegati soli che in associazione alla streptomicina, sul *Mycobacterium avium* cresciuto in profondità ed in terreno sintetico. Ricordiamo invece come autori precedenti (Green e coll. 1946) avessero osservato, per la metionina, una certa inibizione sull'attività della streptomicina saggiata sull'*Escherichia coli*.

L'acido ascorbico e la cistina hanno manifestato, invece, una netta azione ritardatrice sullo sviluppo del germe, tale da impedirne talvolta addirittura lo sviluppo. L'acido ascorbico per di più esercita sinergismo con la streptomicina.

Sostanza associata	Quantità per cm ³	Streptomic. U.W. × cm ³	Fase di latenza del germe in rapporto ai giorni di osservazione									
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
INOSITE	1000 y	—	—									
	100 y	—	—									
	10 y	—	—									
	1000 y	5	—									
	100 y	5	—									
	10 y	5	—									
ACIDO ASCORBICO	1000 y	—	—	—	—	—	—					
	100 y	—	—	—	—	—	—					
	10 y	—	—	—	—	—	—					
	1000 y	5	—	—	—	—	—					
	100 y	5	—	—	—	—	—					
	10 y	5	—	—	—	—	—					
CISTINA	1000 y	—	—	—	—	—	—					
	100 y	—	—	—	—	—	—					
	10 y	—	—	—	—	—	—					
	1000 y	5	—	—	—	—	—					
	100 y	5	—	—	—	—	—					
	10 y	5	—	—	—	—	—					
COLINA	1000 y	—	—	—	—	—	—					
	100 y	—	—	—	—	—	—					
	10 y	—	—	—	—	—	—					
	1000 y	5	—	—	—	—	—					
	100 y	5	—	—	—	—	—					
	10 y	5	—	—	—	—	—					
CONTROLLI (media dei valori)	senza streptomicina		—	—	—	—	—					
	5 U. di streptomicina		—	—	—	—	—					
METIONINA	1000 y	—	—	—	—	—	—					
	100 y	—	—	—	—	—	—					
	10 y	—	—	—	—	—	—					
	1000 y	5	—	—	—	—	—					
	100 y	5	—	—	—	—	—					
	10 y	5	—	—	—	—	—					
TREALOSIO	1000 y	—	—	—	—	—	—					
	100 y	—	—	—	—	—	—					
	10 y	—	—	—	—	—	—					
	1000 y	5	—	—	—	—	—					
	100 y	5	—	—	—	—	—					
	10 y	5	—	—	—	—	—					
CONTROLLI (media dei valori)	senza streptomicina		—	—	—	—	—					
	5 U di streptomicina		—	—	—	—	—					

La colina e l'inosite esercitano un notevole acceleramento sulla crescita batterica.

Roma. — Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di microbiologia.

BIBLIOGRAFIA

- A. BOND jr., C. DIETZ e E. SPAULDING, Interference with the antibacterial action of streptomycin by reducing agents, *Science*, 103, 398-401 (1946).
- G. D'ALESSANDRO e R. COMES, Sull'attività batteriostatica di alcuni tiocomposti, *Boll. Soc. it. biol. sper.*, 1092-1094 (1947).
- F. DI RAIMONDO e V. ORTALI, Sull'azione antibiotica della streptomicina associata a diverse sostanze (Nota I), *Rend. Ist. Sup. di Sanità* (1948).
- W. B. GEIGER, S. R. GREEN and S. A. WAKSMAN, Inactivation of streptomycin and its practical applications, 61, X, 187-191 (1946) .
- S. R. GREEN e S. A. WAKSMAN, Effect of glucose, peptone and salts on streptomycin activity, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 67, 281-284 (1948).
- J. A. KOLMER, The synergistic or additive activity of chemotherapeutic compounds, *Am. J. of Med. Sci.*, 3-5, 136-157 (1948).
- M. JALILI, Synergic effect of ascorbic acid and riboflavin on penicillin in vitro, 153, 731-732 (1946).
- G. SCHWARTZMANN, *Science*, 102, 148 (1946), cit. da J. Kolmer.
-