

SUBSTANCES CYTOTOXIQUES ET ANTIBACTERIENNES DE
L'ASCIDIE *APLIDIUM ANTILLENSE*

A.F. BENSLIMANE,* Y.F. POUCHUS, J. LE BOTERFF, J.F. VERBIST,

Substances Marines à Activité Biologique, Université de Nantes, UFR des sciences pharmaceutiques,
BP 1024-44035 Nantes Cédex, France

C. ROUSSAKIS

Laboratoire de Recherche Thérapeutique en Cancérologie, Centre Hospitalier Régional, 44000 Nantes, France

et F. MONNIOT

Laboratoire de Biologie des Invertébrés Marins, Muséum National d'Histoire Naturelle,
55 rue de Buffon, 75005 Paris, France

Dans le cadre de nos études sur les substances marines à activité biologique, nous avons remarqué que l'extrait CH_2Cl_2 de l'ascidie guadeloupéenne *Aplidium antillense* Gravier, était légèrement cytotoxique ($\text{CI}_{50} = 39 \mu\text{g/ml}$ sur cellules KB) et possédait une activité antibactérienne appréciable principalement vis à vis de germes Gram positif.

Nous avons isolé de ce tunicier, deux substances: la géranyl-hydroquinone (GHQ) et son dérivé de cyclisation, le cordiachromène A (CCA). La GHQ a été trouvée pour la première fois dans un *Aplidium* mexicain non identifié (1); elle a été signalée depuis dans des végétaux

de la famille des Borraginacées (2,3) et des Hydrophylacées (4). Le CCA a de son côté été signalé dans une Borraginacée *Cordia alliodora* (5) puis dans une ascidie *Aplidium constellatum* (6).

Ces deux composés présentent une cytotoxicité notable: CI_{50} (KB) = 4,3 $\mu\text{g/ml}$ et CI_{50} (P388) = 0,034 $\mu\text{g/ml}$ pour la GHQ, CI_{50} (KB) = 36 $\mu\text{g/ml}$ et CI_{50} (P388) = 0,5 $\mu\text{g/ml}$ pour le CCA. Ils possèdent de plus des propriétés antibactériennes dont les spectres d'activité sont donnés dans le Tableau 1. Si la cyclisation de la GHQ en CCA ne modifie pas l'activité antibactérienne, par contre elle diminue d'un facteur voisin

TABLEAU 1. Spectres d'Activité Antibactérienne de la Géranyl-Hydroquinone (GHQ) et du Cordiachromène A (CCA).

Germe	Géranyl-hydroquinone		Cordiachromène A	
	CMI ^a	CMB ^b	CMI ^a	CMB ^b
Gram positif:				
<i>Staphylococcus aureus</i>				
Méticilline résistant	64	2	64	2
Méticilline sensible	64	2	64	2
<i>Streptococcus faecalis</i>	64	1	64	1
Gram négatif:				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	inactif ^c	—	inactif	—
<i>Escherichia coli</i>	inactif	—	inactif	—
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	inactif	—	inactif	—
<i>Proteus mirabilis</i>	inactif	—	inactif	—
<i>Morganella morganii</i>	inactif	—	inactif	—
<i>Serratia marcescens</i>	128	>4	inactif	—

^aCMI: Concentration Minimale Inhibitrice en $\mu\text{g/ml}$ sur la souche la plus sensible.^bCMB: Concentration Minimale Bactéricide exprimée en multiple de la CMI.^cInactif: CMI > 256 $\mu\text{g/ml}$.

de 10 la cytotoxicité. Les mécanismes d'action de ces deux types de propriétés sont donc probablement différents.

Aucune activité n'était connue à ce jour pour le CCA. Des propriétés radioprotectrices avaient été attribuées à la GHQ (7-9), qui semblait de plus prévenir l'apparition de tumeurs spontanées ou le développement de tumeurs jeunes chez la souris et diminuer la fréquence de l'oncogénèse pulmonaire induite par le méthylcholanthrène. Ces différentes activités pourraient provenir, selon les hypothèses de Rudali et Menetrier (10), soit d'une action directe sur les cellules soit d'un effet immunologique. La mise en évidence de la cytotoxicité va dans le sens de la première de leurs hypothèses.

PARTIE EXPERIMENTALE

MATIERE PREMIERE.—Le lot d'ascidies *A. an-tillense* a été récolté en août 1983, au Bas du Fort en Guadeloupe et a été lyophilisé sur place immédiatement après la récolte. Un échantillon est conservé au Museum National d'Histoire Naturelle à Paris.

ISOLEMENT DE LA GHQ ET DU CCA.—L'extraction a été réalisée par épuisement de la matière lyophilisée par CH_2Cl_2 . L'isolement de la GHQ et du CCA a été effectué par une série de chromatographies sur gel de silice et LH 20 éluées par des mélanges de *n*-hexane, AcOEt et CH_2Cl_2 , le fractionnement étant guidé par des tests d'acti-

tivité antibactérienne vis à vis d'une souche sensible de *Staphylococcus aureus*. Les structures ont été déterminées par sm, ir, et ^1H rmn.

REMERCIEMENTS

Cette étude a été réalisée avec le concours de l'INRA et du CNRS dans le cadre de l'ATP "messagers chimiques." Nous remercions Madame Guyot du MNHN et Monsieur A. Reynaud du laboratoire de bactériologie du CHR de Nantes pour leur aide pour les tests antibactériens.

BIBLIOGRAPHIE

1. W. Fenical, *Food-Drugs Sea, Proc. (Conf.)*, 4th, 388 (1976).
2. G.D. Manners et L. Jurd, *J. Agric. Food Chem.*, **25**, 4, 726 (1977).
3. G.D. Manners, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 39 (1983).
4. G.W. Reynaulds et E. Rodriguez, *Phytochemistry*, **18**, 9, 1567 (1979).
5. G.D. Manners et L. Jurd, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 405 (1977).
6. N.M. Targett et W.S. Keeran, *J. Nat. Prod.*, **47**, 556 (1984).
7. P. Baranger, Brevet Français sp. méd. PV No. 904 639 No. 2.694 (Cl A61K C07), 3/08/1964, App 20/07/1962; *Chem. Abstr.*, **61**, 15940e.
8. R. Lefevre, P. Baranger, R. Fusneau, et M.J. Husson, *Acta, Univ. Intern. Contra Cancrum*, **20**, 329 (1964).
9. G. Rudali, *C.R. Soc. Biol.*, **160**, 1365 (1966).
10. G. Rudali et L. Menetrier, *Therapie*, **22**, 895 (1967).

Received 15 June 1987