

tonus nerveux, à l'équilibre hormonal, à la fécondation et au développement même cellulaire et organique.

On refuse d'accepter l'existence des bactéries biophiles tant qu'on a pas isolé les facteurs biogènes secrétés par elles.

Leur existence cependant est formelle et se démontre :

1^ο Par les troubles de développement des êtres vivants soumis à des traitements appropriés produisant une carence en bactéries biophiles ou en substances secrétées par elles.

2^ο Par l'antagonisme formel et complet entre bactéries biophiles et bactéries de putréfaction et de la nécrose.

Les bactéries biophiles ou les substances secrétées par elles sont présentes dans tous les aliments frais d'origine animale ou dans les aliments fermentés à condition qu'ils ne soient pas infectés par des bactéries septiques et nécrosantes.

Dans les aliments susceptibles de subir des fermentations, comme les olives par exemple, les bactéries biophiles existent parmi ceux qui déterminent la première phase de la fermentation des olives. Ces bactéries enrichissent l'huile par des substances biogènes. Pour les identifier l'auteur a procédé à un isolement de tous les germes qui succèdent dans la fermentation des olives entre le 1^{er} et le 7^{ème} jour.

Dans un deuxième stade de recherches chacun de ces germes sera étudié au point de vue action enzymatique sur les différents éléments qui composent les olives.

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΜΗ ΜΕΛΩΝ

BIOXHMEIA.—*Ἡ in vivo καὶ in vitro ἐνσωμάτωσις τοῦ ραδιενεργοῦ φωσφόρου εἰς τὰ φωσφολιποειδῆ τῶν λευκῶν αἰμοσφαιρίων λευχαιμικῶν ἀσθενῶν**, ὑπὸ *Κ. Μοίρα καὶ Γ. Δεβῆ***. Ἀνεκοινώθη ὑπὸ τοῦ κ. Γεωργ. Ἰωακείμογλου.

Εἰς προηγουμένης ἐρεύνας ἡμῶν (1, 2, 3) ἐπὶ τῆς συνθέσεως τῶν λιποειδῶν in vitro ὑπὸ λευκῶν αἰμοσφαιρίων λευχαιμικῶν ἀσθενῶν, κατόπιν ἐπιβάσεως μετ' ὀξεικοῦ νατρίου σεσημασμένου διὰ ραδιενεργοῦ ἄνθρακος, αἵτινες ἐγένοντο εἰς τὰ Ἐργαστήρια Ἑρευνῶν τῆς Θεραπευτικῆς Κλινικῆς τοῦ Πανεπιστημίου Ἀθηνῶν, προεβλήθη ἡ

* (Ἐκ τῆς Θεραπευτικῆς Κλινικῆς τοῦ Πανεπιστημίου).

** K. MIRAS and G. LEVIS, The in vivo and in vitro incorporation of P³² in the phospholipids of leucemic W.B.C.

ἀνάγκη εισαγωγῆς εἰς τὰ πειράματα τοῦ ραδιενεργοῦ φωσφόρου (P^{32}). Ἡ κατὰ τὴν *in vitro* ἐπώαση λευκῶν αἰμοσφαιρίων προσθήκη P^{32} , ὑπὸ τὴν μορφὴν τοῦ Na_3PO_4 , προσφέρει σοβαρὰ πλεονεκτήματα διὰ τὴν μελέτην τῆς συνθέσεως τῶν φωσφολιποειδῶν ὑπὸ τῶν λευκῶν αἰμοσφαιρίων.

Ἡ ἐν τῇ Κλινικῇ ἡμῶν εὐρεῖα χρῆσις διὰ θεραπευτικούς σκοποὺς ραδιενεργοῦ φωσφόρου (P^{32}) ἔδωσε τὴν δυνατότητα ταυτοχρόνων παρατηρήσεων ἐπὶ τοῦ *in vitro* καὶ *in vivo* μεταβολισμοῦ τοῦ P^{32} εἰς τὰ φωσφολιποειδῆ τῶν αἰμοσφαιρίων καὶ τοῦ πλάσματος.

Τὸν *in vivo* μεταβολισμόν τοῦ P^{32} , κατόπιν ἐνδοφλεβίου ἐνέσεως αὐτοῦ εἰς φυσιολογικὰ ἄτομα, ἐμελέτησαν οἱ Levenson καὶ συνεργάται αὐτοῦ (4). Οὗτοι εὗρον ὅτι τὸ πλεῖστον τοῦ P^{32} ἀπομακρύνεται ταχύτατα ἐκ τοῦ αἵματος μετὰ τὴν ἐνδοφλεβίον χορήγησιν.

Τὸ φαινόμενον τοῦτο ὀφείλεται εἰς ταχεῖαν ἀρχικῶς διαπίδυσιν τῶν φωσφορικῶν διὰ τῶν τριχοειδῶν, ἐνῶ γίνεται βαθμιαίως βραδυτέρα ἡ διαμετακίνησις ἐκ τοῦ πλάσματος. Τοῦτο, κατὰ τοὺς συγγραφεῖς, δυνατόν νὰ ὀφείλεται εἰς τὴν εἴσοδον τῶν φωσφορικῶν ἐντὸς τῶν κυττάρων.

Ὁ Rowe (5) ἐμελέτησεν *in vitro* τὴν ταυτόχρονον διὰ C^{14} καὶ P^{32} σύνθεσιν τῶν φωσφολιποειδῶν τῶν κυτταρικῶν στοιχείων τοῦ αἵματος. Αἱ ὑπὸ τοῦ συγγραφέως ἀναφερόμεναι κατανομαὶ ἐνσωματώσεως τοῦ P^{32} ὀφείλονται εἰς κλάσματα τῶν φωσφολιποειδῶν τῶν τε λευκῶν καὶ ἐρυθρῶν αἰμοσφαιρίων, καὶ ὡς ἐκ τούτου τὰ ἀποτελέσματα αὐτοῦ δὲν δύνανται νὰ συγκριθοῦν πρὸς τὰ ἀντίστοιχα τῆς ἡμετέρας ἐρεύνης.

Ἡ ἀνάγκη σταθερᾶς σχέσεως μεταξὺ ἀναλογίας λευκῶν καὶ ἐρυθρῶν αἰμοσφαιρίων δι' ἐρέυνας παρομοίας φύσεως εἶναι προφανής.

Ἡ παροῦσα ἐργασία ἀφορᾷ κυρίως τὴν μελέτην τῆς *in vivo* καὶ *in vitro* συνθέσεως τῶν φωσφολιποειδῶν ὑπὸ τῶν λευκῶν αἰμοσφαιρίων τῇ παρουσίᾳ Na_3PO_4 σεσημασμένου διὰ P^{32} .

ΥΛΙΚΑ - ΜΕΘΟΔΟΣ

Διὰ τὴν μελέτην ἐχρησιμοποιήθη αἷμα ἀσθενῶν πασχόντων ἐκ χρονίας μυελογενοῦς λευχαιμίας, οἵτινες ἔλαβον θεραπευτικῶς 2 mC P^{32} . Ἡ χορήγησις τοῦ ἱσοτόπου ἐγένετο ἐνδοφλεβίως. Ἐκ τοῦ ὅτι ὁ P^{32} ἐχορηγήθη εἰς ἐξωτερικούς ἀσθενεῖς, ἡ λήψις τοῦ αἵματος δὲν ἐγένετο πάντοτε νήστεως τοῦ ἀτόμου. Καθορισμὸς τῶν ληφθέντων σιτῶν δὲν ἦτο ἐπίσης πάντοτε δυνατός.

Ἐκ τοῦ αὐτοῦ ἀσθενοῦς ἐλαμβάνοντο τρεῖς δείγματα αἵματος. Τὸ πρῶτον πρὸ τῆς ἐνδοφλεβίου χορηγήσεως τοῦ ἱσοτόπου καὶ ἐχρησιμοποιεῖτο διὰ τὴν *in vitro* ἐρευναν.

Τὸ δευτέρον ἡμίσειαν ὥραν¹ μετὰ τὴν ἔνεσιν τοῦ P^{82} καὶ ἐχρησιμοποιεῖτο διὰ τὸν ὑπολογισμόν τῆς κατὰ τὴν *in vitro* ἐπώσιν ἀναγκαιούσης ποσότητος P^{82} , ὥστε αἱ *in vitro* καὶ *in vivo* πυκνότητες τοῦ P^{82} νὰ εἶναι κατὰ τὸ δυνατόν αἱ αὐταί. Τὸ τρίτον τέλος μετὰ παρέλευσιν 6.30' ὥρῶν ἀπὸ τῆς ἐνέσεως. Τὸ δείγμα τοῦτο ἐχρησίμευε διὰ τὴν μελέτην τοῦ *in vivo* ἐνσωματωθέντος P^{82} εἰς τὰ φωσφολιποειδῆ τῶν αἰμοσφαιρίων τοῦ πλάσματος.

Ἡ *in vitro* ἐνσωμάτωσις P^{82} ὑπὸ τῶν αἰμοσφαιρίων αἵματος ἐτέρου λευχαιμικοῦ ἀσθενοῦς ἡρευνήθη ἐν ἀντιπαράβολῃ.

Πειράματα ἐγένοντο περαιτέρω διὰ τὴν διαπίστωσιν τῆς ἐπιδράσεως τῆς πέψεως καὶ ἀπορροφήσεως τῶν σιτίων ἐπὶ τῆς *in vitro* κατανομῆς τῆς ἐνσωματουμένης ραδιενεργείας μεταξὺ πλάσματος καὶ λευκῶν αἰμοσφαιρίων. Πρὸς τοῦτο δείγματα αἵματος τοῦ αὐτοῦ ἀτόμου, ληφθέντα καὶ μετὰ λήψιν τροφῆς, ἡρευνήθησαν διὰ τῆς *in vitro* τεχνικῆς.

Ἐγένοντο ἐπίσης ἐπώσεις πλάσματος, ἐλευθέρου κυτταρικῶν στοιχείων, μετὰ P^{82} ὑπὸ μορφήν Na_3PO_4 διὰ τὴν διαπίστωσιν τῆς πιθανότητος ἐνσωματώσεως P^{82} εἰς τὰ φωσφολιποειδῆ τοῦ πλάσματος ἄνευ κυτταρικῆς συμμετοχῆς.

Ἐπώσεις.—Τὸ πρὸς ἐπώσιν ὀλικὸν αἷμα ἀνemiγνύετο μετὰ P^{82} (ὑπὸ μορφήν Na_3PO_4 ἐλευθέρου φορέως), τὸ ποσὸν τοῦ ὁποίου ὑπελογίζετο ἰδιαιτέρως εἰς ἐκάστην περίπτωσιν. Προσετίθεντο ἐπίσης πενικιλίνη 100 Μ/κ. ἐκ. καὶ στρεπτομυκίνη 100 γ/κ. ἐκ. Τὸ μείγμα ἐφέρετο ἐντὸς ὕδατολούτρου 37°C, ὅπου παρέμενεν ὑπὸ ἀνάδευσιν καὶ εἰς ἀτμόσφαιραν O_2 ἐπὶ 6 ὥρας.

Ὁ διαχωρισμὸς τῶν λευκῶν ἀπὸ τῶν ἐρυθρῶν αἰμοσφαιρίων καὶ τοῦ πλάσματος ἐγένετο συμφώνως πρὸς τὴν εἰς προηγούμενον δημοσίευμα ἀναφερθεῖσαν μέθοδον (1). Μετὰ τὸν διαχωρισμὸν ἡ σχέσις τῶν λευκῶν πρὸς τὰ ἐρυθρὰ αἰμοσφαίρια ἦτο 5:1, ἥτις θεωρεῖται ἱκανοποιητικῇ.

Διὰ τὰς ἐκχυλίσεις ἐχρησιμοποιήθη ἡ μέθοδος τοῦ Folch καὶ τῶν συνεργατῶν του (6). Τὰ κυτταρικά στοιχεῖα τοῦ αἵματος κατεψύχοντο καὶ ἀνεθερμαίνοντο πρὸ τῆς ἐκχυλίσεως. Τὸ ἐκχύλισμα συνεπυκνοῦτο ὑπὸ κενὸν μέχρι ξηροῦ καὶ παρελαμβάνετο ὑπὸ 2 κ.ἐκ. χλωροφορμίου Ἐκ τούτου ποσοστὸν ἐτοποθετεῖτο ἐπὶ πλακιδίου διὰ τὴν μέτρησιν τῆς ραδιενεργείας. Τὸ ὑπόλοιπον ἐχρησιμοποιεῖτο διὰ τὸν χρωματογραφικὸν διαχωρισμὸν τῶν φωσφολιποειδῶν εἰς κεφαλῖνας, λεκιθῖνας, σφιγγομυελῖνας καὶ λυσοφωσφολιποειδῆ συμφώνως πρὸς τροποποίησιν τῆς μεθόδου τοῦ Phillips (7). Ἡ ραδιενέργεια ἐκάστου κλάσματος καθὼς καὶ τοῦ ἀρχικοῦ δείγματος ἐμετρεῖτο εἰς σύ-

¹ Χρονικὴ περίοδος παρεμβαλλομένη μεταξὺ τῆς ἐνέσεως P^{82} καὶ ἀποκαταστάσεως ἰσορροπίας τῶν συγκεντρώσεων P^{82} μεταξὺ πλάσματος καὶ κυττάρων.

στημα Geiger-Müller, λειτουργούντος δια ροής αερίου (Q-Gas) με απόδοσιν 45% δια τὸν P^{32} (Nuclear Chicago No C-110β).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΙΣ

Σκοπὸς τῆς παρούσης ἐργασίας ὑπῆρξεν ἡ μελέτη τῆς ἐνσωματώσεως τοῦ P^{32} εἰς τὰ φωσφολιποειδῆ τῶν αἰμοσφαιρίων καὶ τοῦ πλάσματος μετὰ ἀπὸ ἐξάωρον ἐπώα-σιν ὀλικοῦ αἵματος, παρουσίᾳ Na_3PO_4 συγκριτικῶς πρὸς ὑπὸ ἀναλόγους συνθήκας με-ταβολισμὸν τοῦ P^{32} in vivo.

Ἡ εἰς τὰ φωσφολιποειδῆ τοῦ αἵματος ἐνσωματουμένη ραδιενέργεια, μετὰ ἀπὸ ἐξάωρον in vitro ἐπώασιν, ἀνῆλθεν εἰς πολλὰ μικρὰ ποσοστά, κυμαινομένη εἰς τὰ λευκὰ αἰμοσφαίρια φυσιολογικῶν ἀτόμων μεταξὺ 0,11 καὶ 0,22%, εἰς δὲ τὰ λευχαιμικῶν ἀπὸ 0,25 - 1,5% τῆς προστεθείσης ραδιενεργείας. Τὸ ποσοστὸν τῆς ἐνσωματουμένης ραδιενεργείας ἦτο πλέον χαμηλὸν κατὰ τὴν in vivo ἐνσωμάτωσιν καὶ δὴ 0,37% ἔναντι 1,32% τῆς in vitro.

Ραδιενεργῶς σεσημασμένα φωσφολιποειδῆ ἀνιχνεύθησαν εἰς τὸ πλάσμα, τὰ λευκὰ καὶ τὰ ἐρυθρὰ αἰμοσφαίρια, τόσον κατὰ τὴν in vivo ὅσον καὶ κατὰ τὴν in vitro μελέτην. Διαφοραὶ ὡς πρὸς τὴν κατανομὴν μεταξὺ τῶν στοιχείων τούτων τοῦ αἵματος πᾶρετηρήθησαν κυρίως εἰς τὰ φωσφολιποειδῆ τοῦ πλάσματος κατὰ τὴν in vivo μελέτην. Ταῦτα περιεῖχον κατὰ μέσον ὅρον διπλάσιον ποσοστὸν ραδιενεργείας, συγκριτικῶς πρὸς τὴν ἀνιχνευθεῖσαν ραδιενέργειαν μετὰ τὴν in vitro ἐπώα-σιν. Ἡ παρατηρηθεῖσα σχετικὴ ἀνομοιογένεια θὰ ἠδύνατο νὰ ἀποδοθῇ εἰς ὑψιζήμενην μεταβολικὴν δραστηριότητα καὶ διαμετακίνησιν τῶν φωσφολιποειδῶν τοῦ αἵματος κατὰ τὴν περίοδον τῆς πέψεως.

Πρὸς διαπίστωσιν ἐνδεχομένης ἐπιδράσεως τοῦ παράγοντος τούτου ἐπὶ τῆς εἰς τὰ φωσφολιποειδῆ τοῦ αἵματος ἐνσωματουμένης ραδιενεργείας (P^{32}) διενεργήθησαν συμπληρωματικὰ πειράματα. Τὰ ἐκ τούτων δεδομένα ἐκτίθενται εἰς τὸν πίνακα I, ἔνθα τὰ χαρακτηριζόμενα ὡς (α) ἀποτελέσματα ἀφοροῦν εἰς τὴν κατανομὴν τῆς ἐν-σωματωθείσης ραδιενεργείας εἰς τὰ φωσφολιποειδῆ ἐρυθρῶν καὶ λευκῶν αἰμοσφαιρίων, ὡς καὶ τοῦ πλάσματος, αἵματος φυσιολογικῶν ἀτόμων ληφθέντος νήστεων τούτων καὶ ἐπ' αὐθιγνότητος ἐπὶ 6 ὥρας εἰς 37° C. Τὰ δὲ (β) ἀφοροῦν εἰς τὴν ἐνσωμάτωσιν τοῦ P^{32} εἰς τὰ φωσφολιποειδῆ αἵματος, ληφθέντος μετὰ παρέλευσιν 2 ὥρῶν ἀπὸ τῆς λήψεως λιπαροῦ γέυματος καὶ ἐπ' αὐθιγνότητος ὑπὸ τὰς γνωστὰς συνθήκας.

Παρ' ὅλον ὅτι ἡ εἰς φωσφόρον περιεκτικότητα τῶν φωσφολιποειδῶν τοῦ πλάσμα-τος παρέμεινεν ἀμετάβλητος πρὸ καὶ μετὰ τὴν λήψιν τροφῆς, ἡ ἐπὶ τοῖς ἑκατὸν εἰς τὰ φωσφολιποειδῆ αὐτοῦ ἐνσωματωθεῖσα ραδιενέργεια (ὑπολογισθεῖσα εἰς μC ἀνὰ γ.

φωσφόρου), ηύξηθη σημαντικῶς κατόπιν ἐπιμάσεως τοῦ αἵματος τοῦ ληφθέντος κατὰ τὸν χρόνον τῆς πέψεως, ἥτοι ἀπὸ 0,9% εἰς 3,1% εἰς τὴν μίαν καὶ ἀπὸ 1% εἰς 2,5% εἰς τὴν ἑτέραν περίπτωσιν.

Ἐκ τοῦ πίνακος I καθίσταται προφανὲς ὅτι τὰ φωσφολιποειδῆ τῶν λευκῶν αἰμοσφαιρίων ἐνσωματώνουν τὸν P^{32} ταχύτερον τῶν ἐρυθρῶν αἰμοσφαιρίων. Ἐκ τῆς ὑφισταμένης σχέσεως μεταξὺ ἀριθμοῦ λευκῶν καὶ ἐρυθρῶν εἰς τὸ αἷμα προκύπτει ὅτι ἡ ἀνὰ κύτταρον λευκῶν ἐνσωματουμένη ραδιενέργεια εἶναι 100πλάσια τῆς τῶν ἐρυθρῶν.

Τὰ φωσφολιποειδῆ διεχωρίσθησαν περαιτέρω εἰς τέσσαρα κλάσματα: α) Κεφαλῖναι· β) Λεκιθῖναι· γ) Σφιγγομυελῖναι καὶ δ) Λυσολεκιθῖναι, τὰ ἀποτελέσματα δὲ ἐκ τῆς κατανομῆς τῆς ραδιενεργείας ἐκτίθενται εἰς τὸν πίνακα II. Αἱ ἀναγραφόμεναι τιμαὶ ἀντιστοιχοῦν εἰς τὰ ἐπὶ τοῖς ἑκατὸν ποσοστὰ τοῦ συνόλου τῆς ἐκ τῆς στήλης παραληφθείσης ραδιενεργείας.

Ὡς διεπιστώθη ὑφ' ἡμῶν καὶ ἄλλων ἐρευνητῶν (8, 9), ἡ εἰς φωσφολιποειδῆ περιεκτικότης τῶν κυτταρικῶν στοιχείων τοῦ αἵματος οὐδόλως ἐπηρεάζεται ἐκ συνθηκῶν, αἵτινες μεταβάλλουν τὴν εἰς φωσφολιποειδῆ περιεκτικότητα τοῦ πλάσματος. Διὰ τοῦτο δὲν ἐθεωρήθη σκόπιμον νὰ ὑπολογισθοῦν αἱ ἐνσωματώσεις εἰς τιμὰς εἰδικῆς ραδιενεργείας, ἥτοι $\mu C/\gamma$ φωσφόρου.

Ὡς ἐμφαίνεται ἐκ τοῦ πίνακος II καὶ προκειμένου περὶ τῆς περιπτώσεως α.α 1, χρονία μυελογενῆς λευχαιμία, αἱ κατανομαὶ τῆς ραδιενεργείας εἰς τὰ φωσφολιποειδῆ τῶν λευκῶν, τόσον *in vitro* ὅσον καὶ *in vivo*, παρουσιάζουν σημαντικὰς ὁμοιότητας, τουλάχιστον ὅσον ἀφορᾷ τὰ δύο κύρια κλάσματα, ἥτοι 27,4% καὶ 23,7% διὰ τὸ κλάσμα τῶν κεφαλινῶν, 66,4% καὶ 60,5% διὰ τὸ κλάσμα τῶν λεκιθινῶν.

Τὰ ἀνωτέρω ἀποτελέσματα ἀφοροῦν ἐνσωματώσεις P^{32} εἰς τὰ φωσφολιποειδῆ τῶν λευκῶν αἰμοσφαιρίων ἀφ' ἐνὸς μετὰ ἐξάωρον *in vitro* ἐπώασιν καὶ ἀφ' ἑτέρου κατανομὴν τῆς ραδιενεργείας *in vivo* εἰς τὰ φωσφολιποειδῆ αἵματος τοῦ ἰδίου ἀσθενοῦς 6.30' ὥρας ἀπὸ τῆς ἐνδοφλεβίου χορηγήσεως 2mC P^{32} .

Εἰς τὸν αὐτὸν ἀσθενῆ ἐγένετο νέα λήψις αἵματος 20 ἡμέρας ἀπὸ τῆς χορηγήσεως τοῦ P^{32} , ἡ δὲ ἐπὶ 6ωρον *in vitro* ἐπώασις ἐγένετο ὑπὸ τὰς αὐτὰς συνθήκας (ἰδὲ πίνακα II α/α 2).

Ἄξιον ἰδιαίτερας προσοχῆς εἶναι τὸ γεγονὸς ὅτι μετὰ 20ῆμερον ἀπὸ τῆς θεραπευτικῆς χορηγήσεως τοῦ P^{32} ἡ κατανομὴ αὐτοῦ μεταβάλλεται οὐσιωδῶς. Οὕτω ἀντιστρέφεται χαρακτηριστικῶς ἡ μεταξὺ κεφαλινῶν καὶ λεκιθινῶν κατανομὴ τῆς ραδιενεργείας τόσον εἰς τὰ λευκὰ αἰμοσφαίρια ὅσον καὶ εἰς τὸ πλάσμα κατὰ τὰς *in vivo* παρατηρήσεις.

ΠΙΝΑΞ Ι

In vitro ένσωμάτωσης του P³² εις τὰ φωσφολιποειδή του αίματος προ και μετά λήψιν τῆς τροφῆς.

Ποσότης P ³² μ C/10 κ. έκ.	Ένσωμάτωσις εις δλιὰ φωσφολιποειδή		Κατανομή ένσωματώσεως %		
	μ c/ 10 κ. έκ.	% προσεθείσης	Έρυθρά	Λευκά	Πλάσμα
Φυσιολογικόν	69	α 0,078	34	65,10	0,90
	69	β 0,077	29,9	67	3,1
Φυσιολογικόν	69	α 0,15	31	63	1
	69	β 0,16	34,4	63	2,5

* Έπελογίσθη βάσει τῆς ειδικῆς ραδιενεργείας, ἥτοι μC/γ φωσφόρου

α = Νῆστις

β = Μετά λήψιν λιπαρῶν σιτίων

ΠΙΝΑΞ II

Κατανουή τής ραδιενεργείας εἰς τὰ διαχωρισθέντα κλάσματα τῶν φωσφολιποειδῶν λευκῶν αἰμοσφαιρίων καὶ πλάσματος λευγαμικῶν ἀσθενῶν

α/α	Στοιχεῖα Ἡλικία Γένος Διάγνωσης	Τύπος καὶ ἀριθμὸς λευκῶν αἰμοσφαιρίων	In vivo δόσις P ³² εἰς mC	In vitro δόσις P ³² εἰς μC/κ.έ	In vivo In vitro	%	Ἐκατοστιαία κατανουή τῆς ραδιενεργείας							
							Λευκά				Πλάσμα			
							α	β	γ	δ	α	β	γ	δ
1	♀/34 Χρον. μυελ. λευγαμία	Π = 72, Λ = 5 B = 1, Μυελ. κ. = 19 Μυελ.οβλ. = 3 21.800/κ. χιλ.	2	0,045	In vivo In vitro	0,37* 1,32	27,4 23,7	66,4 60,5	2,7 15,8	3,5 7	92 92,8	6,8 6,2	0,7 0,5	0,5 0,5
2	No 1 μετὰ 20ήμερον		2	0,045	In vivo In vitro	0,25	55,2 36,8	36 37,4	8,7 10	0 15,7	10,5 21,8	66,6 38,3	21 18,2	2 21,7
3	♂/25 Χρον. μυελ. λευγαμία	Π = 56, Λ = 1 Μυελ.β. = 3 Μυελ. κ. = 20 Μον. κντ. = 6 Προμυελ. κντ. = 2 P 12 60.000/κ. χιλ.		12,5	In vitro	1,5	26,8	61,1	7,8	4,3	61,7	27,7	4,5	6,1

α = Κεφαλίνη. β = Λεξιθίνη. γ = Σφιγγομυελίνη. δ = Λυσολεξιθίνη. * Υπελογίσθη βάσει τής ραδιενεργείας τοῦ αἵματος τῶν 30'.

Ἀντιθέτως ἡ κατανομή τῆς ραδιενεργείας μετὰ ἐξάωρον *in vitro* ἐπώασιν τοῦ αὐτοῦ αἵματος τῇ προσθήκῃ P^{32} ἔδωσε τὰ ἐξῆς ἀποτελέσματα.

Τὸ ποσοστὸν τῆς ραδιενεργείας τῶν κεφαλινῶν ἀπὸ 55,2% (*in vivo*) ἡλαττώθη εἰς 36,8% καὶ παρετηρήθη βαθμιαία σύνθεσις λεκιθινῶν ὡς ἐμφαίνεται ἐκ τοῦ ηὔξημένου ποσοστοῦ κλάσματος τῶν λυσολεκιθινῶν, ὅπερ ἀνῆλθεν εἰς 15,6%.

Ἡ εἰκὼν τῆς κατανομῆς τῆς ραδιενεργείας εἰς τὰ φωσφολιποειδῆ τοῦ πλάσματος συνηγορεῖ ὑπὲρ τῆς ταχυτέρας διαμετακινήσεως κεφαλινῶν.

Κατὰ τὴν *in vitro* ἐπώασιν τὸ ποσοστὸν τῆς ραδιενεργείας εἰς τὸ κλάσμα τῶν κεφαλινῶν ηὔξήθη ἀπὸ 10,5% εἰς 21,8%.

Δέον νὰ σημειωθῇ ὅτι ἡ κατανομή τῆς ραδιενεργείας εἰς τὸ ὅλικὸν αἷμα ἐτέρου λευχαιμικοῦ ἀσθενοῦς (ιδεὲς πίνακα III α/α 3) κατὰ τὴν *in vitro* ἐπώασιν παρουσίασεν ἀνάλογον εἰκόνα πρὸς τὴν ὑπ' α/α 1.

Τὸ προέχον εἰς τὰ λευκὰ αἵμοσφαίρια κλάσμα ἦτο τὸ τῶν λεκιθινῶν (61,1%), εἰς δὲ τὸ πλάσμα τὸ τῶν κεφαλινῶν (61,7%).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Μεταξὺ τῆς *in vivo* καὶ *in vitro* ἐνσωματώσεως τοῦ P^{32} ὑπὸ τῶν φωσφολιποειδῶν τῶν λευκῶν αἵμοσφαιρίων, λευχαιμικῶν ἀσθενῶν, ὑφίσταται ἀναλογία κατανομῆς εἰς τὸ ὑπὸ τῶν κεφαλινῶν καὶ λεκιθινῶν ἐνσωματούμενον ποσοστὸν P^{32} . Ἡ σχέσις αὕτη διεπιστώθη ὑφισταμένη διὰ τὴν χρονικὴν περίοδον ἐξάωρου *in vitro* ἐπώσεως καὶ *in vivo*, 6.30' ὥρας μετὰ τὴν ἐνδοφλέβιον χορήγησιν P^{32} . Τὸ χρονικὸν τοῦτο διάστημα συμπίπτει μὲ τὸ ὑπὸ τῶν Entenman (10) καὶ τῶν συνεργατῶν του καθορισθὲν διὰ τὴν συμπλήρωσιν τοῦ μεταβολικοῦ κύκλου τῶν φωσφολιποειδῶν.

Κατὰ τὴν μελέτην τῆς *in vivo* ἐνσωματώσεως τῆς ραδιενεργείας, 20 ἡμέρας μετὰ τὴν χορήγησιν P^{32} , ἡ παρατηρηθεῖσα κατανομή εἰς τὰ ἀναφερθέντα κλάσματα τῶν φωσφολιποειδῶν ὑπῆρξε διάφορος τῆς *in vitro*. Εἶναι συνεπῶς προφανές ὅτι τὰ τὰ ἀπομονωθέντα ἐκ τῶν λευκῶν αἵμοσφαιρίων φωσφολιποειδῆ P^{32} , 6.30 ὥρας μετὰ τὴν λήψιν P^{32} , προέρχονται ἐκ συνθέσεως ἐπιτελουμένης ἐντὸς αὐτῶν τούτων τῶν λευκῶν αἵμοσφαιρίων. Ὁ ρυθμὸς τῆς συνθέσεως ἐνὸς ἐκάστου κλάσματος εἶναι ὁ αὐτὸς ὡς καὶ κατὰ τὴν *in vitro* μελέτην.

Ὡς ἀνεμένετο τὸ ὅλικόν ποσὸν τῆς ἐνσωματωθείσης ραδιενεργείας εἰς τὰ φωσφολιποειδῆ τῶν λευκῶν αἵμοσφαιρίων ἦτο χαμηλότερον κατὰ τὰς *in vivo* παρατηρήσεις. Τοῦτο ὀφείλεται εἰς τὴν ἡλαττωμένην πρὸς τὰ αἵμοσφαίρια προσφορὰν P^{32} , ἔνεκα τῆς εὐρείας κατανομῆς τούτου εἰς διάφορα ἄλλα συστήματα τοῦ ζῶντος ὀργανισμοῦ.

Ἡ διάφορος κατανομή τῆς ραδιενεργείας εἰς τὰ κλάσματα τῶν φωσφολιποειδῶν

τοῦ πλάσματος κατὰ τὸν *in vivo*, ἐν ἀντιθέσει πρὸς τὸν *in vitro* πειραματισμόν, εἶναι ἀποτέλεσμα τῆς διττῆς προελεύσεως τούτων *in vivo*.

Τὸ μεγαλύτερον ποσοστὸν τῶν φωσφολιποειδῶν τοῦ πλάσματος προέρχεται ἐκ τῆς συνθετικῆς λειτουργίας τοῦ ἥπατος, μικρότερον δὲ ἀνήκει εἰς τὴν συνθετικὴν λειτουργίαν τῶν κυτταρικῶν στοιχείων τοῦ αἵματος. Κατὰ τὴν *in vitro* μελέτην τὰ φωσφολιποειδῆ P^{32} τοῦ πλάσματος εἶναι σχεδὸν ἀποκλειστικῶς κυτταρικῆς προελεύσεως, διότι ὡς ἔδειξε σχετικὸν πείραμα, πλάσμα ἐλεύθερον κυτταρικῶν στοιχείων ἐνσωματώνει ἀσήμαντον ραδιενέργειαν εἰς τὰ περιεχόμενα εἰς αὐτὸ φωσφολιποειδῆ.

Ἰδιαιτέρας σημασίας ὑπῆρξεν ἡ παρατηρηθεῖσα αὐξήσις τῆς *in vitro* ἐνσωματώσεως P^{32} εἰς τὰ φωσφολιποειδῆ τοῦ πλάσματος αἵματος, ληφθέντος κατὰ τὴν περίοδον πέψεως λιπαρᾶς τροφῆς. Τὰ ἀποτελέσματα ταῦτα ὑπῆρξαν ἰδιαιτέρως ἐνδιαφέροντα. Ἡ εἰς φωσφόρον περιεκτικότης τῶν φωσφολιποειδῶν τῶν ἐρυθρῶν καὶ λευκῶν αἰμοσφαιρίων ὡς καὶ τοῦ πλάσματος, οὐδόλως μετεβλήθη πρὸ καὶ μετὰ τὴν λήψιν τροφῆς. Ὡς ἐκ τούτου ἡ ὑἱξημένη ἐνσωμάτωσις δὲν δύναται ν' ἀποδοθῇ εἰς ἀνάλογον αὐξήσιν τοῦ ὑποστρώματος.

Γεγονὸς εἶναι ὅτι κατὰ τὴν περίοδον πέψεως ὑφίσταται ὑἱξημένη μεταβολικὴ δραστηριότης τῶν φωσφολιποειδῶν τοῦ αἵματος, ἥτις καθίσταται ἐμφανὴς καὶ μετὰ ἀπὸ μελέτην *in vitro* διὰ τῆς χρήσεως ραδιενεργῶς σεσημασμένων προδρόμων τῶν φωσφολιποειδῶν.

S U M M A R Y

The *in vitro* and *in vivo* incorporation of P^{32} into blood and especially W.B.C. phospholipids was studied. Experiments were performed on bloods of leucemic patients before and after treatment with P^{32} .

After a 6 hours *in vitro* and 6.30 hours *in vivo* metabolism of P^{32} radioactivity was found into both plasma and cells phospholipids.

White blood cells phospholipids incorporated about 65% red blood cells 34% and plasma 1% of total lipid specific activity ($\mu\text{C}/\mu\text{g}$ of Phosphorus).

Plasma phospholipids radioactivity was increased when blood was taken after the injection of fat diet and incubated *in vitro*, although no difference was observed in the phosphorus content before and two hours after injection of fat diet.

Total phospholipids of white blood cells and plasma were separated into cephalines, lecithins, sphingomyelins and lysophospholipids, by silicic acid chromatography. Lecithins and cephalins radioactivity of white blood cells, during the 6 hours *in vivo* and *in vitro* study shows characteristic similarities.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. MALAMOS B., MIRAS C., LEVIS G., J. MANTZOS, 'Υπό δημοσίευσιν εἰς Journal Lipid Metabolism.
2. ΜΟΙΡΑΣ Κ. ΛΕΒΗΣ Γ., Πρακτικά Ἀκαδημίας Ἀθηνῶν, τόμ. 36 (1961) σ. 15.
3. ΜΟΙΡΑΣ Κ., ΜΑΝΤΖΟΣ Ι., Πρακτικά Ἀκαδημίας Ἀθηνῶν, τόμ. 31 (1961) σ. 26 κέξ.
4. LEVENSON S. M., ADAMS M. A., ROSEN H., and LASKEY TAYLOR F. H. J. Clin. Invest., 32: 497, (1953).
5. ROWE C. E., Biochem. J. 73: 483, (1959).
6. FOLCH J., LEES M., and SLOANE STANLEY G. H.: J. Biol. Chem., 226: 497, (1957).
7. PHILLIPS G. B., Biochim. Biophys. Acta, 29: 594, (1958).
8. WENDT H., Biochem. Z., 250: 212, (1932).
9. VANLQUIST B., Biochem. J., 25: 1628, (1931).
10. ENTENMAN C., CHAIKOFF I. L., and ZILVERSMIT D. B., J. Biol. Chem., 166: 15, (1946).
11. BLOOR W. R., J. Biol. Chem., 19: 1, (1914).

*

Ὁ Ἀκαδημαϊκὸς κ. Γεώργ. Ἰωακείμογλου κατὰ τὴν ἀνακοίνωσιν τῆς ἀνωτέρω μελέτης εἶπε περὶ αὐτῆς τὰ ἑξῆς.

Ἐρευνᾶται συγκριτικῶς εἰς τὴν παροῦσαν μελέτην ἡ ἐνσωμάτωσις τοῦ ραδιενεργοῦ φωσφόρου εἰς τὰ φωσφολιπίδια τοῦ ὀλικοῦ αἵματος *in vivo* καὶ *in vitro*. Αἱ παρατηρήσεις ἐγένοντο ἐπὶ δειγμάτων αἵματος ληφθέντων ἐξ ἀσθενῶν πασχόντων ἐκ χρονίας μυελογενοῦς λευχαιμίας πρὸ καὶ μετὰ θεραπείαν διὰ ραδιενεργοῦ φωσφόρου.

Ἡ ἐνσωμάτωσις τῆς ραδιενεργείας εἰς τὰ φωσφολιπίδια τῶν αἰμοσφαιρίων καὶ τοῦ πλάσματος ἔμετρεῖτο 6 ὥρας μετὰ τὴν *in vitro* ἐπώασιν δειγμάτων αἵματος μετὰ ραδιενεργοῦ φωσφόρου. Ἀνάλογοι παρατηρήσεις ἐγένοντο ταυτοχρόνως ἐπὶ τοῦ αὐτοῦ ἀσθενοῦς ὅστις ἐλάμβανε ραδιενεργὸν φωσφόρον διὰ θεραπευτικοῦς σκοποῦς.

Ἡ κατανομή τῆς ἐνσωματωμένης ραδιενεργείας εἰς τὰ φωσφολιπίδια τῶν λευκῶν αἰμοσφαιρίων καὶ τοῦ πλάσματος εὐρίσκεται εἰς σταθερὰν σχέσιν, τόσον κατὰ τὴν *in vivo*, ὅσον καὶ κατὰ τὴν *in vitro* μελέτην. Τοῦτο ἰσχύει διὰ διάστημα 6.30' ὥρων ἀπὸ τῆς ἐνδοφλεβίου χορηγήσεως τοῦ ραδιενεργοῦ φωσφόρου καὶ διὰ ἐξάωρον ἐπώασιν *in vitro*.

Ἐκ τῆς ἐνσωματωμένης ραδιενεργείας τὸ μεγαλύτερον ποσοστὸν, ἤτοι 65%, ἀνιχνεύθη εἰς τὰ λευκὰ αἰμοσφαίρια, ἐνῶ εἰς τὰ ἐρυθρὰ αἰμοσφαίρια ἀνευρέθησαν τὸ 34%. Τὸ πλάσμα περιεῖχεν 1% τῆς ραδιενεργείας, ὑπολογιζομένης εἰς μC (μικροκιουρη) ἀνὰ χιλιοστὸν τοῦ γραμμαρίου φωσφόρου.

Ευρέθη ότι ἡ λήψις τροφῆς πλουσίας εἰς λιπαρὰ σιτία αὐξάνει τὴν ἐνσωματουμένην εἰς τὰ φωσφολιπίδια ραδιενέργειαν, ἐνῶ τὸ ὀλικὸν ποσὸν τοῦ φωσφόρου δὲν ἐπηρεάζεται. Τοῦτο προκύπτει ἐκ τοῦ γενομένων συγκριτικῶν μετρήσεων 2 ὥρας πρὸ καὶ 2 ὥρας μετὰ τὴν λήψιν λιπαροῦ γεύματος.

Τὰ ὀλικά φωσφολιπίδια τῶν λευκῶν αἰμοσφαιρίων καὶ τοῦ πλάσματος διεκρίσθησαν ἐπὶ στήλης πυριτικοῦ ὀξέος εἰς κεφαλίνας, λεκιθίνας, σφιγγομυελίνας καὶ λυσοφωσφολιπίδια.

Διὰ τὰ καθορισθέντα χρονικὰ διαστήματα τῶν 6 ὥρῶν ἡ κατανεμηθεῖσα ραδιενέργεια μεταξὺ τοῦ κλάσματος τῶν λεκιθινῶν καὶ τοῦ κλάσματος τῶν κεφαλινῶν εὗρίσκετο ὑπὸ σταθερὰν σχέσιν *in vivo* καὶ *in vitro*.

ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ.—Μαθηματικαὶ σχέσεις μεταξὺ βιοσυνθέσεως τῆς θυροξίνης καὶ ἀνταγωνιστῶν αὐτῆς, ὑπὸ *Κ. Μοίρα* καὶ *Κ. Κονταξῆ**. Ἀνεκοινώθη ὑπὸ τοῦ κ. Γεωργ. Ἰωακείμογλου.

Ἡ ἐξήγησις τοῦ μηχανισμοῦ διὰ τοῦ ὁποίου φάρμακόν τι ἀνταγωνίζεται τὴν λειτουργίαν βιολογικοῦ συστήματος ὑπῆρξεν ἔδαφος πολλῶν συζητήσεων ἐν τῇ φαρμακοδυναμικῇ.

Τὴν σημασίαν τοῦ μαθηματικοῦ τούτου προβλήματος διείδον πρῶτοι οἱ Michaelis καὶ Menten (1) οἵτινες καὶ προέτειναν τὴν κατάλληλον πρὸς τοῦτο μαθηματικὴν ἐξίσωσιν, ἣτις μὲ διαφόρους τροποποιήσεις ὑφίσταται καὶ μέχρι σήμερον (2, 3).

Ἐθεωρήσαμεν σκόπιμον, ὅπως ἐφαρμόσωμεν τὴν διὰ τῶν μεθόδων τούτων διερεύνησιν τοῦ ἀνταγωνισμοῦ τῆς βιοσυνθέσεως τῆς θυροξίνης ὑπὸ τῶν παραγῶγων τῆς θειουρίας πρὸς τὸν σκοπὸν νὰ κατατάξωμεν τὸν ἀνταγωνισμόν τοῦτον.

Ἡ εἰσαγωγή τῶν ραδιενεργῶν ἰσοτόπων καὶ συγκεκριμένως τοῦ ραδιενεργοῦ ἰωδίου εἰς τὴν διαγνώστικὴν, ἔδωκε τὴν δυνατότητα συγκεντρώσεως ἐπαρκῶν παρατηρήσεων καὶ ἀσφαλῶν κριτηρίων ἀφορώντων τὴν βιοσύνθεσιν τῆς θυροξίνης. Ἐπὶ τῶν κριτηρίων τούτων στηριζόμενοι διηρευνήσαμεν τὰς εἰς τὴν παροῦσαν μελέτην θεωρητικὰς ἐξισώσεις ἀνταγωνισμοῦ. Εὐρέθημεν προσέτι εἰς τὴν ἀνάγκην νὰ εἰσαγάγωμεν τὸν ὑπὸ τοῦ Ariens (4 - 6) προταθέντα παράγοντα τῆς εἰδικῆς δραστηριότητος ὡς ἐκφράζοντα τὴν ὑφισταμένην σχέσιν μεταξὺ μονάδος ἐπιτυγχανομένου συμπλέγματος (φάρμακον - βιολογικὸν σύστημα)¹ καὶ προκαλουμένης ἐνεργείας.

* C. MIRAS and C. CONTAXIS, *Mathematical relations between biosynthesis of thyroxine and its antagonists.*

¹ Οἱ CLARK καὶ RAVENTOS (7) προέτειναν ἐπίσης, ὅπως ἡ πυκνότης μιᾶς ἀνταγωνιζομένης οὐσίας, ἣτις μεταβάλλει καθ' ὠρισμένον ποσοστὸν τὸ ἀναγκαῖον ποσὸν ἄλλης δραστηκῆς οὐσίας τὸ ἀπαι-

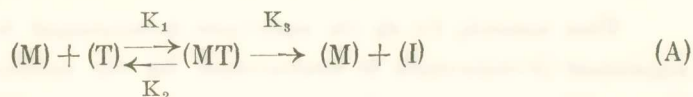
Ἐὰν εἰς φυσιολογικόν, ἐστερημένον ἄλλης πηγῆς ἰωδίου πειραματόζωον, χορηγήσωμεν ποσότητά τινα I^{131} , π.χ. $5\mu C$, ὁ ἀριθμὸς τῶν εἰς τὸν θυρεοειδῆ ἀδένα σχηματιζομένων μορίων μονοϊωδοτυροσίνης I^{131} , θὰ εἶναι γραμμικὴ συνάρτησις τῆς ποσότητος τοῦ χορηγουμένου I^{131} διὰ τὰς σταθερὰς συνθήκας τοῦ πειράματος. Ἡ ἀναστολή τῆς ἰωδιώσεως τῆς τυροσίνης διὰ παρεμβολῆς νέου παράγοντος δύναται κατὰ ταῦτα νὰ θεωρηθῇ κριτήριον ἀνταγωνισμοῦ τῆς συνθέσεως τῆς θυροξίνης.

Ἀπὸ τυχοῦσαν μοριακὴν πυκνότητα (τὴν ὁποῖαν καλοῦμεν T) σχηματίζεται ἐντὸς ὠρισμένου χρονικοῦ διαστήματος, ἔστω 4 ὥρων, ποσότης τις μονοϊωδοτυροσίνης I^{131} . Ἄν καλέσωμεν M^{**} τὸν πρὸς τοῦτο ὑπεύθυνον εἰδικὸν μηχανισμόν, ἡ ἐνέργεια αὕτη E_T θὰ ἐκφράζεται μαθηματικῶς ὑπὸ τῆς ἀκολούθου σχέσεως:

$$E_T = (MT) \tau$$

Τὸ σύμβολον τ χαρακτηρίζει τὴν εἰς τὴν προκαλουμένην ἐνέργειαν E_T συμμετοχὴν τοῦ MT ἀνὰ μονάδα συμπλέγματος, τὴν ὁποῖαν καλοῦμεν εἰδικὴν δραστικότητα. Ἡ δρᾶσις κατὰ ταῦτα ἐνὸς φαρμάκου στηρίζεται, ἀφ' ἐνὸς μὲν εἰς τὴν εἰδικὴν δραστικότητά του, ἀφ' ἑτέρου δὲ εἰς τὴν συγγένειαν αὐτοῦ πρὸς τὸ βιολογικὸν σύστημα ἐπὶ τοῦ ὁποίου τοῦτο προσηλωῦται ἐκλεκτικῶς.

Εἰς τὴν παροῦσαν περίπτωσιν ἡ σταθερὰ τῆς ταχύτητος ἀντιδράσεως K_8 μεταξὺ τοῦ ἐξωγενοῦς ἢ ἐνδογενοῦς ἐρεθισμοῦ καὶ τοῦ εὐαισθήτου μηχανισμοῦ, εὐρίσκεται εἰς ἐξάρτησιν πρὸς τὴν εἰδικὴν δραστικότητα, ἥτοι:



ἐνθα I ἡ παραγομένη μονοϊωδοτυροσίνη I^{131} .

Δεδομένου ὅτι τὸ T εἶναι ἡ σταθερὰ πυκνότης τοῦ I^{131} , ὁ ρυθμὸς τῆς ἐκ ταύτης μετατροπῆς εἰς ἰωδοτυροσίνην, θὰ εἶναι χρονικῶς ἐξηρητῆμένος ἀπὸ τὴν ἐνεργοποιούσαν τὸν μηχανισμόν M θυρεοειδοτρόπον ὁρμόνην—TSH. Ἡ σχέσις λογαρίθμου δόσεως TSH πρὸς τὴν ἐνσωματουμένην ραδιενέργειαν εἶναι γραμμικὴ.

Λαμβανομένου ὑπ' ὄψιν ὅτι ἀπὸ τοὺς σπουδαιότερους παράγοντας, οἱ ὅποιοι χαρακτηρίζουν τὴν δραστηριότητα τῆς συνθέσεως τῆς θυροξίνης εἶναι τὸ διατιθέμενον ποσὸν ἰωδίου, τότε μεγαλύτερα πυκνότης αὐτοῦ T , μὲ ἀνάλογον δραστηριότητα TSH, θὰ προκαλέσουν τὸ φαινόμενον E_T μὲ διάφορον συντελεστήν.

τούμενον διὰ τὴν ἐμφάνισιν ὠρισμένης ἐνεργείας, ἀποτελέσει μέτρον ἐλέγχου τῆς δραστικότητος ταύτης. Ἐπίσης ὁ ἀρνητικὸς δεκαδικὸς λογάριθμος τῆς πυκνότητος ταύτης ἔχαρακτηρίσθη ὡς pA μὲ δεϊκτὴν ἐπιλεγέν ποσοστὸν τῆς μεταβολῆς (8).

****** Ὁ μηχανισμὸς οὗτος, ὅστις δύναται νὰ κληθῇ ὑπεύθυνος ἢ δραστικὸς μηχανισμός, περιγράφεται ὑπὸ διαφόρων ἐρευνητῶν ὑπὸ τὸν ὄρον ὑποδοχεύς.

Είναι προφανές κατὰ ταῦτα ὅτι ὁ μηχανισμὸς ὅστις ὀξειδοῖ τὰ ἰόντα ἰωδίου εἰς ἰώδιον παρουσιάζει περαιτέρω δυνατότητας, εἰς δὲ τὴν παροῦσαν περίπτωσιν μόνον τμήμα τούτου ἀντιπροσωπεύει τὸ Μ. Τὸ σύνολον τῶν μηχανισμῶν οἵτινες δύνανται νὰ ἀπασχοληθοῦν μὲ τὴν λειτουργίαν ταύτην σημειοῦμεν διὰ τοῦ συμβόλου μ.

Παραδεχόμεθα εἰς τὴν προκειμένην περίπτωσιν ὅτι τὸ σύμπλεγμα ΜΤ δὲν εἶναι τι μόνιμον ἀλλὰ ἀκολουθεῖ τὸν νόμον τῆς δράσεως τῶν μαζῶν. Τὴν σταθερὰν τὴν χαρακτηρίζουσιν τὸ φαινόμενον τοῦτο σημειοῦμεν ὡς K_T .

Τὸ γινόμενον τῆς εἰδικῆς δραστηότητος τ ἐπὶ τὸν συνολικὸν μηχανισμόν Μ, ἐκφράζει κατὰ συνέπειαν τὴν εἰς ὠρισμένην χρονικὴν μονάδα μεγίστην δυνατὴν ἐνέργειαν.

Ἐὰν εἰς τὸ οὕτω καθορισθὲν σύστημα εἰσαγάγωμεν ἕνα νέον παράγοντα, παράγωγόν τι τῆς θειουρακίλης, ὅπερ κατὰ τὰ γνωστὰ ἀνταγωνίζεται τὸν σχηματισμὸν τῆς μονοϊωδοτυροσίνης καὶ τὴν ὀξειδωσιν τῶν ἰόντων ἰωδίου διὰ χρονικῆς καὶ ποσοστικῆς σχέσεως, ἡ ἐπὶ τοῦ μηχανισμοῦ σχέσις ἐν τῷ συνόλῳ θὰ ἔχῃ ὡς ἀκολουθῶς :

$$E_{T\Theta} = (\mu) \frac{\tau(T) \cdot K_{\Theta}}{(T) \bar{K}_{\Theta} + (\Theta) K_T + \bar{K}_T \bar{K}_{\Theta}} + (\mu) \frac{\theta(\Theta) K_T}{(T) \bar{K}_{\Theta} + (\Theta) \bar{K}_T + \bar{K}_T K_{\Theta}} \quad (I)$$

ὅπου Θ ἡ πυκνότης τοῦ παραγώγου τῆς θειουρακίλης καὶ θ ἡ εἰδικὴ δραστηότης τοῦ Θ .

Εἶναι προφανές ὅτι εἰς τὴν περίπτωσιν ἀνταγωνισμοῦ ἐπὶ τοῦ αὐτοῦ δραστικοῦ μηχανισμοῦ [ἀνταγωνισμὸς ἐκ συναγωνισμοῦ διὰ τὴν κατάληψιν τοῦ ὑποστρώματος (Competitive antagonism)]. ἡ σχέσις λογαρίθμου δόσεως TSH — ἐνεργείας θὰ μετεβάλλετο ἀποκλίνουσα πρὸς τὸν ἄξονα τοῦ λογαρίθμου τῶν δόσεων.

Θεωρητικῶς ἡ ἐμφάνισις ἀνταγωνισμοῦ τοῦ τύπου τούτου θὰ προκύψῃ εἰς τὴν περίπτωσιν ὅπου τὸ θ εἶναι μικρότερον τοῦ τ μὲ τιμὰς αἵτινες τείνουν πρὸς τὸ 0, τοῦ τ παραμένοντος πάντοτε μεγαλύτερου τοῦ 0.

Τοῦτο προκύπτει ἐκ τῆς ἐξισώσεως (I), ἥτις μετασχηματίζεται ὡς κατωτέρω :

$$E_{T\Theta} = \frac{(\Theta)}{K_{\Theta}} \cdot \frac{\tau(\mu)}{(T) + \frac{K_T}{K_{\Theta}}} + \frac{(\mu)}{K_T} \cdot \frac{\theta(\mu)}{(\Theta) + \frac{K_{\Theta}}{K_T}} + 1 \quad (II)$$

Ἐφ' ὅσον τὸ θ καταστῇ ἴσον πρὸς τὸ μηδὲν εἰς τὰς διαδοχικὰς του τιμὰς, μηδενίζεται ὁλόκληρος ἡ παράστασις

$$\frac{(\mu)}{K_T} \cdot \frac{K_{\Theta}}{(\Theta) + \frac{K_{\Theta}}{K_T}} + 1$$

Ἐὰν δὲ καλέσωμεν

$$\frac{(\Theta)}{K_{\Theta}} \frac{K_T}{(T)} = \omega \text{ καὶ } \frac{K_T}{(T)} + 1 = Z$$

$$\text{ἡ σχέσις (II) γράφεται } E_{T\Theta} = \frac{\tau(\mu)}{\omega + Z} \quad (\text{III})$$

$$\text{Ἀφ' ἐτέρου ἔχομεν } E_T = \frac{\tau(\mu)}{Z} \quad (\text{IV})$$

$$\text{Ἐκ τῶν (III) καὶ (IV) ἔχομεν } E_{T\Theta} < E_T \quad (\text{V})$$

Ὅθεν θεωρητικῶς ὁ ἀνταγωνισμὸς μεταξὺ παραγῶγων τῆς θειουρακίλης καὶ μηχανισμῶν ὑπευθύνων διὰ τὸν σχηματισμὸν μονοϊωδοτυροσίνης ἀνήκει εἰς τὸν τύπον τοῦ ἀνταγωνισμοῦ ἐκ συναγωνισμοῦ διὰ τὸ ὑπόστρωμα ἐφ' ὅσον ἡ εἰδικὴ δραστικότητα θ εἶναι ἴση μὲ τὸ 0.

Δεδομένου ὅτι ἡ ἀνασταλτικὴ ἐπὶ τῆς ἰωδιώσεως τῆς τυροσίνης ἐνέργεια τῶν παραγῶγων τῆς θειουρίας εἶναι ἀνάλογος τῆς ἀναγωγικῆς δραστηριότητος τῶν ἐνώσεων τούτων, ἔχομεν τρεῖς πιθανὰς ἐξηγήσεις τῆς δράσεώς των.

α) Ἀνταγωνισμὸς διὰ τὸ ὑπόστρωμα μὲ τὰ ἐνζυμα τὰ ὁποῖα ὀξειδοῦν τὰ ἰόντα ἰωδίου.

β) Ἀνταγωνισμὸς λόγῳ ἀναγωγῆς τῶν ὑπεροξειδίων ὅτε ἐμμέσως στερεῖται τὸ ὑπόστρωμα τῶν ὑπεροξειδασῶν.

γ) Ἀπ' εὐθείας ἀναγωγῆς τῶν ὀξειδωθέντων ἰόντων πρὶν ἢ ταῦτα προλάβουν νὰ ἰωδιώσουν τὰς τυροσίνας.

Τὴν πρώτην περίπτωσιν ἔχομεν ἤδη συζητήσει.

Κατὰ τὴν δευτέραν περίπτωσιν ἔχομεν δρᾶσιν τοῦ T καὶ τοῦ Θ ἀνεξάρτητον ἐπὶ δύο διαφορετικῶν μηχανισμῶν M καὶ M'. Ἡ ἀντίδρασις μεταξὺ Θ καὶ M' ἔχει ὡς ἀποτέλεσμα τὴν μεταβολὴν τοῦ M καὶ τὸν ἀνταγωνισμὸν. Ὁ ἀνταγωνισμὸς τοῦ τύπου αὐτοῦ εἶναι δυνατὸν νὰ στηρίζεται εἴτε εἰς μεταβολὴν τῆς εἰδικῆς δραστικότητος τ, εἴτε εἰς ἐλάττωσιν τῆς συγγενείας μεταξὺ T καὶ M.

Ἡ ἐλάττωσις τῆς συγγενείας μεταξὺ M καὶ T φαίνεται ἀπίθανος, δεδομένου ὅτι εἶναι μᾶλλον ἀπίθανον εἰδικὰ ὑπεροξειδάσαι νὰ ὑφίστανται εἰς τὸν θυρεοειδικὸν ἰστόν. Ὁ Dempsey (9) δι' εἰδικῶν χημικῶν ἀντιδράσεων διεπίστωσε τὴν παρουσίαν ὑπεροξειδασῶν ἐν γένει, ἂν καὶ τοιαῦτα ἐνζυμα δὲν κατέστη μέχρι σήμερον δυνατὸν ν' ἀπομονωθοῦν.

Τίθεται οὕτω ὑπὸ συζήτησιν ἡ μεταβολὴ τῆς εἰδικῆς δραστικότητος μεταξὺ M καὶ T, τοῦ M ἀντιπροσωπεύοντος μὴ εἰδικὰς ὀξειδάσας, τὸ ὑπόστρωμα τῶν ὁποίων ἐμποδίζεται παρὰ τοῦ Θ.

Διὰ τὴν διευρύνησιν τῆς περιπτώσεως ταύτης θὰ ἔχωμεν $E_{T\Theta}$ ἀντιπροσωπεύον τὴν ἐμφανιζομένην ἐνέργειαν κατόπιν συνδεδεασμένης χορηγήσεως T καὶ Θ.

Αἱ σταθεραὶ ταχύτητος τῶν δύο ἀντιδράσεων θὰ εἶναι K_Θ καὶ $K_{\Theta'}$, καὶ ϑ' ἡ εἰδικὴ δραστηριότης τοῦ Θ μέσῳ τοῦ συστήματος.

Ὁ τύπος τῆς δράσεως αὐτῆς ἐκφράζεται ὑπὸ τῆς κατωτέρω σχέσεως

$$E_{T\Theta} = (\mu \mu') \frac{\tau \frac{(T)}{K_T} + \tau (1 + \vartheta') \frac{(T)}{K_T} \cdot \frac{(\Theta)}{K_{\Theta'}}}{1 + \frac{(T)}{K_T} + \frac{(T)(\Theta)}{K_T K_{\Theta'}} + \frac{(\Theta)}{K_{\Theta'}}} \quad (VI)$$

Ἡ σχέσηὶς αὕτη γράφεται :

$$E_{T\Theta'} = \frac{\tau (\mu \mu')}{\frac{(T)}{(T)} + 1} \left[1 + \frac{\vartheta'}{\frac{K_{\Theta'}}{(\Theta)} + 1} \right] \quad (VII)$$

Ἐπίσης ἔχομεν :

$$\frac{\tau (\mu \mu')}{\frac{K_T}{(T)} + 1} = [MTM'] \tau = E_T \quad (VIII)$$

Ἐκ τῶν σχέσεων (VII) καὶ (VIII) ἔχομεν :

$$E_{T\Theta'} = E_T \left[1 + \frac{\vartheta'}{\frac{K_{\Theta'}}{(\Theta)} + 1} \right] \quad (IX)$$

καὶ ἐὰν καλέσωμεν τὸ $\frac{(\Theta)}{K_{\Theta'}} = \varphi$, ἡ (IX) γράφεται :

$$E_{T\Theta'} = E_T \left[1 + \frac{\vartheta'}{\frac{1}{\varphi} + 1} \right] \quad (X)$$

ἐνθα $-1 < \vartheta' < 0$.

Ἡ παράστασις αὕτη, ὑποδηλοῦσα ἑλλειψιν συναγωνισμοῦ διὰ τὸ ὑπόστρωμα, ἔχει διάφορον μορφήν τῆς προγενεστέρως ἀναπτυχθείσης ἐξισώσεως (II). Ἐνταῦθα τὸ ϑ' δύναται νὰ λάβῃ τιμὰς μεταξὺ -1 καὶ 0 . Οὕτω τὰ παράγωγα τῆς θειουρακίλης θὰ ἀνταγωνίζονται τὸν μηχανισμόν τοῦ σχηματισμοῦ μονοϊωδοτυροσίνης ἐμμέσως διὰ μεταβολῆς τῆς εἰδικῆς δραστηριότητος μεταξὺ τῶν ἀναφερομένων τιμῶν. Τοῦτο ὅμως φαίνεται ἐπὶ τοῦ προκειμένου ἀπίθανον, διότι δὲν συμφωνεῖ μὲ τὰ πειραματικὰ δεδομένα.

Εἰς τὴν τρίτην περίπτωσιν ὁ ἀνταγωνισμὸς στηρίζεται ἐπὶ τῆς δυνατότητος, τὸ μὲν T νὰ ἀντιδρᾷ πρὸς τὸ M , τὸ δὲ Θ πρὸς τὸ T μετὰ τοῦ ὁποίου σχηματίζει τὸ σύμπλεγμα $T\Theta$. Εἰς τὴν περίπτωσιν αὐτὴν τὸ Θ καὶ τὸ $T\Theta$ οὐδόλως ἀντιδρῶν πρὸς τὸ M . Ἐνταῦθα θεωρητικῶς προκύπτει ὅτι ἡ μὲν εἰδικὴ δραστηριότης ϑ δεόν νὰ εἶναι μεγαλύτερα τοῦ μηδενός, τὸ δὲ $E_{T\Theta}$ μικρότερον τοῦ E_T .

Παρατηρεῖται ἐπὶ τοῦ προκειμένου ὁμοιότης πρὸς τὴν πρώτην περίπτωσιν ὅπου

ὁ λόγος T/Θ χαρακτηρίζει τὸν ἀνταγωνισμόν ἀλλὰ μὲ τὴν διαφορὰν ὅτι εἰς τὴν πρώτῃν περίπτωσιν τὰ χαρακτηριστικὰ τῆς ὑφισταμένης σχέσεως στηρίζονται εἰς τὴν μεταξὺ τῶν Θ καὶ M συγγένειαν, ἥτις εἶναι ἀνεξάρτητος τῆς μεταξὺ τῶν T καὶ M τοιαύτης, ἐνῶ εἰς τὴν περίπτωσιν αὐτὴν ἔχομεν συγγένειαν μεταξὺ Θ καὶ T , ἐπηρεαζομένην ἀπὸ τὸ θ . Ἡ περίπτωσις αὕτη λόγῳ τῆς ὁμοιότητός της πρὸς τὴν πρώτην δυσκόλως διακρίνεται ταύτης, διότι ἔχομεν σύμπτωσιν τῶν πειραματικῶν πρὸς τὰς θεωρητικὰς καμπύλας.

Περαιτέρω τὰ ὑποστηρίζοντα τὴν τρίτην περίπτωσιν *in vitro* πειράματα, μὲ βάσιν τὴν γνωστὴν ιδιότητα τῶν θειαιμιδίων νὰ ἀνάγουν τὸ ἐλεύθερον ἰώδιον μὲ μεγάλην ταχύτητα, δὲν δύνανται νὰ ληφθοῦν ὑπ' ὄψιν παρὰ μόνον ἐνδεικτικῶς, ἕνεκα τῶν γνωστῶν μεταξὺ *in vivo* καὶ *in vitro* πειραμάτων παρεμβαλλομένων μεταβλητῶν.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ—ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ

Διερευνᾶται ἐνταῦθα μαθηματικῶς ὁ ἀνταγωνισμὸς τῆς βιοσυνθέσεως τῆς θυροξίνης διὰ τῆς ἀναστολῆς τῆς ὀξειδώσεως τῶν ἰόντων ἰωδίου εἰς ἰώδιον καὶ ὑποϊωδιούχα ὑπὸ τῶν παραγῶγων τῆς θειουρακίλης.

Θεωρητικῶς καὶ συγκριτικῶς πρὸς τὰ δεδομένα τῆς Βιοχημείας καὶ τῆς Φαρμακολογίας (10, 11), ἀξιολογοῦνται τρεῖς πιθαναὶ περιπτώσεις ἀνταγωνισμοῦ, κατόπιν χορηγήσεως ραδιενεργοῦ ἰωδίου (I^{131}).

Εἰς τὴν πρώτην περίπτωσιν ἀποδεικνύεται ὅτι ὁ ἀνταγωνισμὸς μεταξὺ παραγῶγων τῆς θειουρακίλης καὶ μηχανισμῶν ὑπευθύνων διὰ τὸν σχηματισμὸν μονοϊωδοτυροσίνης ἀνήκει εἰς τὸν τύπον ἀνταγωνισμοῦ ἐκ συναγωνισμοῦ διὰ τὸ ὑπόστρωμα, ἐφ' ὅσον ἡ εἰδικὴ δραστικότητα θ εἶναι ἴση πρὸς τὸ 0.

Εἰς τὴν δευτέραν περίπτωσιν ἀποδεικνύεται ὅτι ὁ ἀνταγωνισμὸς στηρίζεται εἴτε εἰς τὴν μεταβολὴν τῆς εἰδικῆς δραστικότητος τ , εἴτε εἰς ἐλάττωσιν τῆς μεταξὺ τοῦ ὑποδοχέως M καὶ τῶν μορίων ἰωδίου, μοριακῆς πυκνότητος T , συγγενείας. Εἰς τὴν περίπτωσιν ταύτην ἔχομεν ἔλλειψιν συναγωνισμοῦ διὰ τὸ ὑπόστρωμα, διότι $\theta < 0$ καὶ δὴ $-1 < \theta < 0$. Οὕτω τὰ παράγωγα τῆς θειουρακίλης θὰ ἀνταγωνίζονται τὸν μηχανισμόν τοῦ σχηματισμοῦ ἐμμέσως μονοϊωδοτυροσίνης διὰ μεταβολῆς τῆς εἰδικῆς δραστικότητος θ μεταξὺ τῶν ἀναφερομένων τιμῶν 1 καὶ 0. Τοῦτο ὅμως φαίνεται ἐπὶ τοῦ προκειμένου ἀπίθανον, διότι δὲν συμφωνεῖ μὲ τὰ πειραματικὰ δεδομένα. Ὅμοίως ἀπίθανος φαίνεται ἡ μεταβολὴ τῆς μεταξὺ τῶν M καὶ T συγγενείας, δεδομένου ὅτι δὲν ἀνευρέθησαν εἰσέτι εἰδικαὶ ὑπεροξειδάσαι εἰς τὸν θυροεϊδικὸν ἰστόν.

Εἰς τὴν τρίτην περίπτωσιν παρατηρεῖται ὁμοιότης πρὸς τὴν πρώτην, ἔπου ὁ λόγος T/Θ χαρακτηρίζει τὸν ἀνταγωνισμόν, μὲ τὴν διαφορὰν ὅτι ἐδῶ ἔχομεν συγγένειαν μεταξὺ Θ καὶ T ἐπηρεαζομένην ἀπὸ τὸ θ , ἐνῶ εἰς τὴν πρώτην περίπτωσιν

τὰ χαρακτηριστικὰ τῆς ὑφισταμένης σχέσεως στηρίζονται εἰς τὴν μεταξὺ τῶν Θ καὶ Μ συγγένειαν, ἀνεξαρτήτως τῆς συγγενείας μεταξὺ τῶν Τ καὶ Μ.

Ἡ διὰ τῆς παρούσης μελέτης ἐπιτυγχανομένη συστηματοποίησις τῶν διαφορῶν τύπων ἀνταγωνισμοῦ ἀναφέρεται ἐπὶ εἰδικῆς καὶ περιορισμένης σημασίας περιπτώσεως, καθίσταται ὅμως δι' αὐτῆς σαφὴς ἡ σημασία τῆς θεωρητικῆς ἀντιμετώπισεως παρομοίων προβλημάτων. Οὕτω ὑποδεικνύονται αἱ τιμαὶ αἱ ὁποῖαι πειραματικῶς πρέπει νὰ ἐπαληθευθοῦν εἰς ἐκάστην τῶν ἀναφερομένων περιπτώσεων, διὰ νὰ ἰσχύουν αἱ προτεινόμεναι ἐξισώσεις *in vivo*.

S U M M A R Y

The competition of the thyroxine formation by thiouracil derivatives, is theoretically investigated.

The most probable mechanisms through which the competition is directed are suggested.

Also the conditions are discussed under which the proposed equations are valuable.

B I B Λ Ι Ο Γ Ρ Α Φ Ι Α

1. MICHAELIS D., and MENTEN M. L., *Bioch. Z.*, 49: 333, 1913.
2. CLARK, A. J., *The mode of action of drugs on cells.*, Williams and Wilkins, Baltimore 1937.
3. GADDUM, J. H., *J. Phys.* 89: 7, 1937.
4. ARIENS, E. Z., *Arch. Int. Pharmac.* 99: 32, 1954.
5. ARIENS, E. Z. et al. *Arzneim. Forsh.* 6: 611, 1956.
6. ARIENS, E. Z. et al. *Arzneim. Forsh.* 6: 282, 1956.
7. CLARK, A. J. and RAVENTOS, Z., *Quart. J. Exper. Physiol.* 26: 375, 1937.
8. SCHILD, H. O., *Brit. J. Pharm.* 2: 189, 1947.
9. DEMPSEY E. W., *Endocrinology* 34: 27, 1944.
10. ΙΩΑΚΕΙΜΟΓΛΟΥ Γ., *Φαρμακολογία*, τόμ. Β', έκδ. 2α καὶ Συνταγολογία, 1956.
11. DRILL, V., *Pharmacology in Medicine* 2^d Ed. McGraw - Hill Book 1958.

*

Ὁ Ἀκαδημαϊκὸς κ. Γεώργ. Ἰωακείμογλου, ἀνακοινῶν τὴν ἀνωτέρω ἐργασίαν, εἶπε τὰ ἑξῆς:

Οἱ μαθηταὶ μου κύριοι Κ. Μοίρας καὶ Κ. Κονταξῆς ἐξετάζουν μὲ μαθηματικὰς μεθόδους τὸν ἀνταγωνισμὸν τῆς συνθέσεως τῶν ὁρμονῶν τοῦ θυρεοειδοῦς ἀδένος διὰ τῆς ἀναστολῆς τῆς ὀξειδώσεως τῶν ἰόντων ἰωδίου εἰς ἰώδιον καὶ ὑποϊωδιοῦχα διὰ τῶν παραγῶγων τῆς θειουρακίλης.

Διὰ μαθηματικῶν ἐξισώσεων ἐπιτυγχάνεται ἡ συστηματοποίησις τῶν διαφορῶν τύπων ἀνταγωνισμοῦ ἐπὶ τοῦ Βιολογικοῦ συστήματος.