

λέται αὐτοῦ, μία δὲ ἐξ αὐτῶν, αἱ «Βυζαντινὰ μελέται», ἐβραβεύθη καὶ ὑπὸ τῆς Ἀκαδημίας Ἀθηνῶν. Γενικῶς αἱ ἐπιστημονικαὶ ἐργασίαι τοῦ Κυριακίδου ἐκίνησαν τὴν προσοχὴν δοκιμωτῶν εἰδικῶν λογίων, οἵτινες καὶ ἔγραψαν περὶ αὐτῶν εὐμενεστάτας κρίσεις. Οὐδέποτε ἀπομακρυνθεὶς ἐκ Θεσσαλονίκης ἀπὸ τοῦ διορισμοῦ του ὡς Καθηγητοῦ τοῦ ἐκεῖ Πανεπιστημίου, τοῦ ὁποίου ἐπὶ σειρὰν ἐτῶν ὑπῆρξε μία ἀπὸ τὰς πλέον κυριαρχούσας μορφάς, ἐπέδειξεν ἐκτὸς τῆς ἐπιστημονικῆς καὶ ἄλλην σπουδαίαν κοινωφελῆ δρασίαν εἰς διαφόρους τομεῖς, ὅπως δὲ ἰδιαιτέρως ἀναφέρομεν τὴν Ἑταιρείαν Μακεδονικῶν Σπουδῶν, τῆς ὁποίας διετέλεσε Πρόεδρος ἀπὸ τῆς ἰδρύσεώς της μέχρι τοῦ θανάτου του, μεγάλως συμβαλὼν εἰς τὴν ἀνάπτυξιν καὶ πρόοδον τοῦ σπουδαίου τούτου Ἰδρύματος τῆς Μακεδονικῆς πρωτεύουσας.

Ἡ Ἀκαδημία παρεκάλεσε τὸ ἀντεπιστέλλον μέλος αὐτῆς καθηγητὴν κ. Χαράλαμπον Φραγκίσταν νὰ καταθέσῃ ἐκ μέρους αὐτῆς στέφανον δάφνης ἐπὶ τῆς σοροῦ τοῦ μεταστάντος. Ἦδη ἐγειρόμενοι ἄς τηρήσωμεν σιγὴν 1' εἰς μνήμην τοῦ ἐκλιπόντος συναδέλφου.

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΜΕΛΟΥΣ

ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ. — Ἐρευναι ἐπὶ τῆς διαταραχῆς τοῦ μεταβολισμοῦ τῆς τυροσίνης κατὰ τὸν ρευματικὸν πυρετὸν καὶ τὰς νόσους τοῦ κολлагόνου. Ἀπέκκρισις διϋδροξυφαινυλαλανίνης (DOPA), ὑπὸ Κων. Χωρέμη, Ν. Κωνστάντσα, Κ. Δανελάτου - Ἀθανασιάδου, Ἀν. Ἀγαθοπούλου*.

Εἰς προηγουμένας ἡμῶν ἀνακοινώσεις (1, 2) ἀνεφέραμεν, ὅτι ἀνεύρομεν κατὰ τὸν ρευματικὸν πυρετὸν ἠϋξημένον λόγον φαινυλαλανίνης πρὸς τυροσίνην εἰς τὸ πλάσμα, ὡς ἐπίσης καὶ ἠϋξημένην ἀπέκκρισιν φαινολικῶν ὀξέων διὰ τῶν οὔρων καὶ ἰδίᾳ φαινολικοῦ τινος ὀξέος, τὸ ὁποῖον βάσει τῶν χημικῶν του ἰδιοτήτων, τῶν τιμῶν Rf αὐτοῦ, καὶ τῶν χρωστικῶν του ἀντιδράσεων ἐχαρκτηρήσαμεν ὡς 3 - μεθοξυ - 4 - ὕδροξυ - φαινυλογαλακτικὸν ὀξύ (βανιλλογαλακτικὸν ὀξύ).

Περαιτέρω ἔρευνα, τ' ἀποτελέσματα τῆς ὁποίας ἀποτελοῦν ἀντικείμενον τῆς παρούσης ἀνακοινώσεως, ἐπιβεβαιοῦν τὴν ταυτότητα τοῦ βανιλλογαλακτικοῦ ὀξέος,

* K. CHOREMIS, N. CONSTANTAS, C. DANELATCU - ATHANASSIADOU and A. AGATHOPULOS, Studies on the deviation of tyrosine metabolism in rheumatic fever and collagen diseases. Urinary excretion of dihydroxyphenylalanine (DOPA).

ὡς καὶ τὴν εἰς ἠῶξιμμένα ποσὰ ἀπέκκρισιν διὰ τῶν οὖρων διυδροξυφαινυλαλανίνης (DOPA) κατὰ τὸν ρευματικὸν πυρετόν. Ἐπίσης ἡ χρωματογραφίαις τῶν μεταβολικῶν προϊόντων τῆς τρυπτοφάνης (ἐνώσεων τοῦ Ἰνδολίου) εἰς τὰ οὔρα παρέσχεν ἐνδείξεις περὶ ἠῶξιμμένης ἀπεκρίσεως 5 - μεθοξυ - τρυπτοφάνης, εὔρημα ἐπιρρωννόμενον καὶ ἐκ τῶν εὔρημάτων ἐτέρων ἐρευνητῶν (3).

ΥΛΙΚΟΝ

Ἐχρησιμοποιήθησαν τὰ αὐτὰ δείγματα οὖρων τὰ ὅποια εἶχον χρησιμοποιοιθῆ εἰς τὸ πρῶτον μέρος τῆς ἐρεύνης (1, 2) καὶ τὰ ὅποια εἶχον διαφυλαχθῆ εἰς -25°C καθ' ὅλον τοῦτο τὸ χρονικὸν διάστημα.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Τὸ βανιλλογαλακτικὸν ὀξύ παρεσκευάσθη δι' ἀναγωγῆς τοῦ βανιλλοπυροσταφυλικοῦ ὀξέος (4) δι' ἀναγωγῆς δι' ἀμαλλάματος νατρίου. Στοιχειακὴ ἀνάλυσις τοῦ εἰς κρυσταλλικὴν κατάστασιν ληφθέντος μετὰ κινήσεως ἄλατος αὐτοῦ καὶ αἱ χημικαὶ του ιδιότητες ἐπεβεβαίωσαν τὴν ταυτότητα αὐτοῦ.

Ἡ DOPA ἀπεμονώθη ἐκ τῶν οὖρων τῇ βοθηταίαι στήλων ἐξ ἰοντομεταλλακτικῶν καὶ προσδιωρίσθη ἡμιποσοτικῶς, κατόπιν χαρτοχρωματογραφίσεως, διὰ χρωματικῆς ἀντιδράσεως (5) ἐπὶ τοῦ χάρτου.

Αἱ ἐνώσεις Ἰνδολίου ἐχρωματογραφήθησαν (6), κατόπιν προηγουμένης ἐνζυματικῆς διασπάσεως τῆς οὐρίας, ἥτις, ἀνευρισκομένη εἰς σχετικῶς μεγάλα ποσὰ, παρεμποδίζει τὴν ὀμαλὴν διεξαγωγὴν τῆς χρωματογραφίσεως.

Αἱ ἀρωματικαὶ ἀμῖναι ἐχρωματογραφήθησαν διὰ τῆς μεθόδου τῶν Kakimoto καὶ Shaw (7), ἐλαφρῶς τροποποιηθείσης, ὅσον ἀφορᾷ εἰς τὴν ἀπομόνωσιν τῶν ἀμινῶν ἐκ τῶν οὖρων.

Τὰ ἀμινοξέα (οὐδέτερα καὶ ὀξινὰ) ἐχρωματογραφήθησαν ἐπὶ χάρτου κατόπιν προηγηθέντος ἀποχωρισμοῦ τῶν διαμινομονοκαρβοξυλικῶν ἀμινοξέων τῇ βοθηταίαι στήλων ἐξ ἰοντομεταλλάκτου.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1) Τὸ συνθετικῶς παρασκευασθὲν βανιλλογαλακτικὸν ὀξύ παρέχει τὰς αὐτὰς τιμὰς Rf εἰς ἀμφοτέρω τὰ συστήματα διαλυτῶν, τὰ ὅποια ἐχρησιμοποιοιθῆσαν παρ' ἡμῶν εἰς τὸ πρῶτον μέρος τῆς παρούσης ἐρεύνης (1, 2) καὶ παρομοίας χρωματικῆς ἀντιδράσεις πρὸς τὰς τοῦ ἀνιχνευθέντος εἰς τὰ οὔρα. Ἐπίσης ἀμφοτέρω αἱ

ένώσειςις κατόπιν έκλουσεως έκ τῶν χρωματογραμμάτων, ἀποκαρβοξυλιώσεως εἰς διὰ 50 % θειικοῦ ὀξέος, ὀξειδώσεως διὰ διαλύματος Fehling καὶ ἐπαναχρωματογραφήσεως ἔδωσαν κηλῖδα ἀντιστοιχοῦσαν πρὸς ὁμοβανιλλικὸν ὀξύ ὁμοῦ μετὰ φθοριζούσης εἰς τὸ ὑπεριώδες φῶς κηλῖδος, ἀντιστοιχούσης πρὸς τὸ προελθὸν ἐξ ἀφωδωσέως φερουλικὸν ὀξύ. Τὰ γεγονότα ταῦτα ἀποδεικνύουν τὴν ταυτότητα τῆς ένώσεως.

Ἐκ τῆς συγκρίσεως τῆς έντάσεως τῶν κηλίδων εἰς τὰ χρωματογράμματα τῶν οὔρων κατὰ τὸ προηγούμενον μέρος τῆς ἐργασίας (1) μὲ τὰς κηλῖδας γνωστῶν ποσοτήτων τοῦ συνθετικοῦ βανιλιογαλακτικοῦ ὀξέος δυνάμεθα μέχρι τοῦδε νὰ υποθέσωμεν ὅτι ἡ 24ωρος ἀπέκκρισις αὐτοῦ κατὰ τὸν ρευματικὸν πυρετὸν φθάνει μέχρι 10 χλστγ., ἐνῶ φυσιολογικῶς κυμαίνεται κάτω τοῦ 1 χλστγ. (mgr)

2) Ἡ ἀπέκκρισις τῆς DOPA εἰς τὰ 50 % τῶν μαρτύρων ὑπῆρξε κατωτέρα τῶν 100 γ ἀνὰ γραμμάριον κρεατινίνης, ἐνῶ εἰς τὰ 55 % τῶν ἐκ ρευματικοῦ πυρετοῦ καὶ νόσων τοῦ κολλαγόνου πασχόντων παιδίων ἀνευρέθη ἀνωτέρα τῶν 1000 γ ἀνὰ γραμμάριον κρεατινίνης ἐν συγκρίσει πρὸς τὰ 40 % τῶν παθολογικῶν περιπτώσεων, ὅτε αὕτη ἔφθανε τὸ ὄριον τοῦτο.

3) Τὰ εὐρήματα ἐκ τῆς πρώτης σειρᾶς πειραμάτων προσανατολισμοῦ ἐπὶ τοῦ μεταβολισμοῦ τῶν ένώσεων τοῦ ἰνδολίου δεικνύουν ἀπλῶς τάσιν συχνοτέρας ἐμφανίσεως κηλῖδος τῆς ἀντιστοιχούσης πρὸς 5 - μεθοξυτρυπτοφάνην εἰς τὰ χαρτοχρωματογράμματα τῶν παθολογικῶν μας περιπτώσεων.

4) Τὰ χαρτοχρωματογράμματα τῶν ἀρωματικῶν ἀμινῶν ἐπραγματοποιήθησαν διὰ χρησιμοποίησεως μικρῶν ποσοτήτων οὔρων, ὥστε νὰ μὴ ἐπιτρέπεται νὰ ἐκφέρωμεν εἰσέτι βásiμον γνώμην πέραν τῆς ἀπλῆς ὑποψίας περὶ ηὐξημένης ἀπεκρίσεως νορμετανεφρίνης κατὰ τὰς παθολογικὰς περιπτώσεις τὰς ὁποίας ἤρηνυσάμεν.

5) Τὰ ἀμινογράμματα οὐδεμίαν οὐσιώδη διαφορὰν ἔδειξαν, καθ' ὅσον ἀφορᾷ εἰς τὴν ποσοτικὴν ἀναλογίαν τῶν διὰ τῶν οὔρων ἀπεκρινομένων οὐδετέρων καὶ ὀξίνων ἀμινοξέων, μεταξύ μαρτύρων καὶ παθολογικῶν περιπτώσεων, γεγονός δυνάμενον νὰ παραλληλισθῇ πρὸς τὴν ἀπουσίαν διαφορῶν ὡς πρὸς τὴν συνολικὴν ἀπέκκρισιν α - ἀμινοαζώτου μεταξύ τῶν αὐτῶν ὁμάδων (8).

ΣΥΖΗΤΗΣΙΣ

Ἡ ὅλη πορεία τῆς παρούσης ἐρεύνης παρουσιάζει ὠρισμένα στοιχεῖα τείνοντα νὰ καταδείξουν τὴν κατὰ τὸν ρευματικὸν πυρετὸν καὶ τὰς νόσους τοῦ κολλαγόνου ἐμφάνισιν ἢ ὑπαρξίν σχετικῆς ἀνακοπῆς τῆς μεταβολικῆς ὁδοῦ τῆς τυροσίνης μέσῳ

τοῦ ὁμογεντισικοῦ ὀξέος καὶ ἀντίστοιχον ἐνίσχυσιν τῶν ἐνζύμων ἐκείνων τὰ ὁποῖα ὀρίζουν τόσον τὴν μεταβολικὴν ὁδὸν πρὸς τὴν νορεπινεφρίνην ὅσον καὶ τὸν μεταβολισμὸν ἐκ τῆς εἰδικῆς Ο - μεθυλοτρανσφεράσης τῶν κατεχολαμινῶν. Ἡ ἠϋξημένη δραστηριότης τοῦ τελευταίου τούτου ἐνζύμου λόγῳ πιθανῆς προσαρμογῆς του εἰς τὰς ἠϋξημένας ποσότητας τῆς παραγομένης νοραδρεναλίνης (9) ἀφ' ἐνός, καὶ ἡ συμπαρομαρτοῦσα αὔξησης τῶν προδρόμων αὐτῆς ἀφ' ἑτέρου, ἐν συνδυασμῷ καὶ πρὸς τὸ γεγονός ὅτι ἡ DOPA εἶναι κατάλληλον ὑπόστρωμα διὰ τὸ ἐνζυμον τοῦτο (10), μᾶς ἐπιτρέπουν νὰ προβάλωμεν τὴν ὑπόθεσιν ὅτι σχηματίζεται ἐνδιαμέσως 3 - μεθοξυτυροσίνη (11), ἡ ὁποία διὰ διαμινώσεως καὶ ἐν συνεχείᾳ ἀναγωγῆς μετατρέπεται εἰς βανιλλογαλακτικὸν ὀξύ.

Ἡ πιθανότης τῆς κατὰ τὸν ὡς ἄνω τρόπον ἐκτροπῆς τοῦ μεταβολισμοῦ τῆς τυροσίνης εὐρίσκεται ὑπὸ ἔρευναν, ἐλπίζεται δὲ ὅτι τὰ νέα στοιχεῖα τὰ ὁποῖα θὰ προκύψουν ἐκ τῆς ἐρέυνης ταύτης θὰ διαλευκάνουν ὠρισμένας σημαντικὰς πλευρὰς τῆς βιοχημικῆς αἰτιολογίας τῶν νόσων τοῦ κολλαγόνου ἐν συσχετισμῷ καὶ πρὸς τὸ γενικώτερον θέμα τοῦ μηχανισμοῦ προσαρμογῆς τοῦ ζῶντος ὀργανισμοῦ καὶ τῶν ἐνζυμικῶν αὐτοῦ συστημάτων ὑπὸ φυσιολογικὰς καὶ παθολογικὰς συνθήκας.

S U M M A R Y

In 19 cases of rheumatic fever and other collagen diseases, a more frequent urinary excretion of increased quantities of DOPA, as compared to 10 control cases was observed.

3-methoxy-4-hydroxy phenyllactic acid has been synthesized and its chromatographic behaviour and chemical reactions compared to those of the natural compound which had been found in the urine of patients suffering from rheumatic fever or other collagen diseases. 5-methoxytryptophane was encountered in most chromatograms of urinary indole compounds from the same patients.

B I B Λ Ι Ο Γ Ρ Α Φ Ι Α

1. K. B. ΧΩΡΕΜΗΣ, Ν. Σ. ΚΩΝΣΤΑΝΤΣΑΣ καὶ Κ. ΔΑΝΕΛΑΤΟΥ - ΑΘΑΝΑΣΙΑΔΟΥ, Πρακτ. Ἀκαδ. Ἀθηνῶν **38**, 98, 1963.
2. K. B. CHOREMIS, N. S. CONSTANTAS and K. DANELATOS - ATHANASSIADIS —Clin. Chim. Acta **8**: 814, 1963.
3. C. H. HADDOX JR., and M. A. SASLAW.—J. Clin. Invest. **42**: 453, 1963.
4. G. BILLEK.—Monatsh. **92**: 335, 1961.
5. M. ROLLAND, S. LASRY and S. LISSITZKY.—Bull. Soc. Chim. Biol. **42**: 1065, 1960.
6. J. P. JEPSON.—Chromatographic and Electrophoretic techniques, Editor I. Smith, William Heineman, Medical books, London 1963, Vol. I, p. 183.

7. Y. KAKIMOTO and M. D. ARMSTRONG.—*J. Biol. Chem.* **237**: 208, 1962.
8. N. S. CONSTANTAS, K. DANELATOS - ATHANASSIADIS.—*Clin. Chim. Acta* **6**: 1, 1964.
9. L. MICHOTTE.—*Rheumatism* **16**: 1, 1960.
10. J. AXELROD and R. TOMCHIK.—*J. Biol. Chem.* **233**: 702, 1958.
11. W. von STUENITZ.—*Clin. Chim. Acta* **6**: 526, 1961.

ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ.—'Η δραστηκότης τῆς ὀξίνου φωσφατάσης τῶν ἐρυθροκυττάρων ἐπὶ ἀτόμων μὲ μείωσιν τῆς δράσεως τῆς γλυκοζο - 6 - φωσφορικῆς ἀφυδρογονάσης, ὑπὸ Κ. Χωρέμη, Χρ. Καττάμη, Α. Ζάννου - Μαρσιολέα, 'Αν. Παπαφίλη καὶ 'Αθ. Χαϊδᾶ*.

Κατὰ τὴν τελευταίαν δεκαετίαν ἀπεδείχθη, ὅτι ἡ ἐπὶ τινων ἀτόμων ἐμφάνισις ὀξείας αἰμολυτικῆς ἀναιμίας, κατόπιν λήψεως νωπῶν ἢ ξηρῶν κυάμων, ὀφείλεται εἰς εἰδικὴν εὐαισθησίαν τῶν ἐρυθρῶν αἰμοσφαιρίων τῶν ἀσθενῶν τούτων (Szeinberg et al., 1956). 'Η εὐαισθησία αὕτη συνδέεται πρὸς τὴν ἐλάττωσιν τῆς δράσεως τοῦ ἐνζύμου γλυκοζο - 6 - φωσφορικῆ ἀφυδρογονάση (G-6-PD) τῶν ἐρυθρῶν. Ἄν καὶ ὁ πλήρης μηχανισμὸς τῆς αἰμολύσεως δὲν ἔχει ἐντελῶς διευκρινηθῆ, ἡ ἔλλειψις τῆς G-6-P ἀφυδρογονάσης θεωρεῖται ἀπαραίτητος διὰ τὴν ἐμφάνισιν κυαμισμού.

'Επὶ λευκῶν, ἡ ἐνζυμικὴ διαταραχὴ εἶναι βαρυτέρα ἢ ἐπὶ νέγρων, εἰς τοὺς ὁποίους δὲν ἔχει περιγραφῆ μέχρι τοῦδε κυαμισμός (Marks and Gross, 1959).

'Εξ ἡμετέρων ἐρευνῶν ἀποδεικνύεται, ὅτι ἐπὶ Ἑλλήνων ἡ διαταραχὴ εἶναι βαρεῖα (Zannou — Mariolea and Kattamis, 1961, Choremis et al., 1963β), ὁ κυαμισμὸς συχνός, ἡ δὲ συχνότης τῆς μειωμένης δράσεως τῆς G-6-PD ὑψηλή, ἰδίᾳ εἰς κατὰ τὸ παρελθὸν ἐλονοσοπλήκτους περιοχάς (Choremis et al., 1962, 1963α).

'Η ἔλλειψις τοῦ ἐνζύμου μεταβιβάζεται κληρονομικῶς ὡς ἀτελής ἐπικρατῶν χαρακτήρ, συνδεδεμένος μὲ τὸ χρωμόσωμα τοῦ φύλου. 'Επὶ τῶν εὐαισθητῶν τούτων ἀτόμων, ἐκτὸς τῆς μειωμένης δράσεως τῆς G-6-PD, ἔχουν περιγραφῆ καὶ ἄλλαι ἐνζυμικαὶ διαταραχαὶ τῶν ἐρυθρῶν αἰμοσφαιρίων, τῶν ὁποίων αἱ πλεῖσται ἔχουν σχέσιν πρὸς τὸν μεταβολισμόν τῶν ὕδατανθράκων. Οὕτως ἡ δραστηκότης τῆς γλυκοταθεινικῆς ρεδουκτάσης, τῆς ἀλδολάσης καὶ τῆς γαλακτικῆς ἀφυδρογονάσης ἀνευρέθη ἠὺξήμενη, ἡ ἀναχθεῖσα γλυκοταθεινὴ, ἡ καταλάση καὶ ἡ πυροφωσφατάση ἠλαττωμέναι, ἐνῶ ἡ χολινεστεράση, ἡ ἰσοκιτρικὴ ἀφυδρογονάση καὶ ἡ φωσφορογλυκοκινικὴ ἀφυδρογονάση φυσιολογικαὶ (Beutler, 1960).

* K. CHOREMIS, CH. KATTAMIS, L. ZANNOS - MARIOLEA, A. PAPAPHILIS and A. CHAIDAS, **Red cell acid phosphatase activity levels in normal and G - 6 - PD deficient individuals.**