

ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΤΗΣ 9ΗΣ ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΥ 1978

ΠΡΟΕΔΡΙΑ ΜΙΧΑΗΛ ΣΤΑΣΙΝΟΠΟΥΛΟΥ

ΙΑΤΡΙΚΗ. -- Πειραματικές έρευνες σχετικές με την αιτιολογική συμβολή της χοληστερόλης στην αρτηριοσκληρυνση και τὸ γήρας, ὑπὸ Σπύρου Ἀλιβιζάτου \*. Ἀνεκοινώθη ὑπὸ τοῦ Ἀκαδημαϊκοῦ κ. Νικ. Λούρου.

Συζητεῖται ἡ σχέση τῶν φαινομένων αὐτῶν πρὸς φυσιολογικὲς δυσλειτουργίες (γήρας) καὶ παθολογοφυσιολογικὲς ἐξεργασίες (ἀρτηριοσκλήρωση).

Ἡ ἀρτηριοσκλήρωση εἶναι μία παθολογικὴ κατάσταση ποὺ ἡ αἰτιολογία της δὲν εἶναι ἀπόλυτα ἐξακριβωμένη. Ἐὰν καὶ ἡ ἐπεξεργασία αὐτὴ ἐμφανίζεται, συνήθως, μετὰ τὸ πέρασμα τῆς ἡλικίας<sup>1</sup>, ἡ διαστολικὴ ὑπέρταση, ὁ διαβήτης, ἡ οὐρική ἀρθρίτις, καὶ καταστάσεις συνυφασμένες μετὰ διαταραχὰς τοῦ μεταβολισμοῦ τῶν λιπῶν καὶ λιποειδῶν, εἶναι ὅλοι παράγοντες ποὺ συμβάλλουν στὴν παθογένεια τῆς νόσου.

α) Ἀπὸ τὴν ἐποχὴ τοῦ Rudolf Virchow εἶχε ἀναγνωρισθῆ ἡ σημασία τοῦ τραυματισμοῦ, ὑπὸ τὴν ἔννοια μηχανικῆς κακώσεως ἀπὸ τὸ σφῦζον αἷμα, σὲ ἐκτεθειμένους περιοχές, τουλάχιστον σὰν βοηθητικὸ συντελεστὴ<sup>2</sup>.

---

\* S. G. A. ALIVISATOS, *Experimental Studies on the Role of Cholesterol in Atherosclerosis and Old Age.*

1. Στατιστικά, ἡ πιθανότητα τοῦ θανάτου ἀπὸ ἰσχαιμικὰ καὶ ἐγκεφαλικά κυκλοφορικά ἐπεισόδια, εἶναι 40% . Ἀρτηριοσκληρωτικὲς βλάβες ἐμφανίζονται μετὰ τὴν ἡλικία σχεδὸν στὰ 100% τῶν ἀνθρώπων.

2. Ἀρτηριοσκληρωτικὲς ἀλλοιώσεις στὰ πνευμονικά ἀγγεῖα ἐπὶ ὑπερτάσεων λόγῳ στενώσεως τῆς μητροειδοῦς ἀποτελοῦν ἓνα παράδειγμα τῆς σημασίας τοῦ τραυματικοῦ παράγοντος Ἡ ἐπιτάχυνσις ἀρτηριοσκληρωτικῶν βλαβῶν ἐπὶ διαστολικῆς ὑπερτάσεως εἶναι ἄλλο τέτοιο παράδειγμα.

β) Πάντως, ἡ ὑπαρξη ὑπέρτασης μὲ ἀπουσία ἀρτηριοσκλήρωσης, ὅπως συχνὰ παρατηρεῖται στὴ Δυτικὴ Ἀφρικὴ, τονίζει τὴ σημασία τοῦ διαιτητικοῦ παράγοντα, χωρὶς νὰ μπορῇ νὰ πῆ κανεὶς, ὡς τώρα, ὅτι διαταραχὲς τοῦ μεταβολισμοῦ τῶν λιπιδίων ἀποτελοῦν τὴν πρωταρχικὴ αἰτία γιὰ τὴ δημιουργία τῆς ἀρτηριοσκλήρωσης.

Ἔτσι σὲ ομάδες ἀσθενῶν μὲ ἀρτηριοσκληρωτικὲς μεταβολὲς στὸ κλινικὸ ἐπίπεδο, ἡ χοληστερόλη τοῦ πλάσματος τείνει κατὰ μέσον ὄρο, νὰ εἶναι ἀξίμηνη καὶ παθολογικὰ κλάσματα λιποπρωτεϊνῶν ἐμφανίζονται σὲ μεγάλο ἀριθμὸ πασχόντων, ὄχι ὅμως σὲ ὅλες τὶς περιπτώσεις. Λόγου χάριν, ἡ συχνότης στεφανιαίων ἐμφραγμάτων φαίνεται νὰ συσχετίζεται μὲ δίαιτες ὑψηλῆς περιεκτικότητος σὲ λιποειδῆ. Κορεσμένα λιπαρὰ ὀξέα θεωροῦνται ὅτι συμβάλλουν στὴν ἐμφάνιση τῆς νόσου, ἐνῶ τὰ ἀκόρεστα δὲν συμβάλλουν.

Ἀκόμη, ἀρτηριοσκληρωτικὲς βλάβες σχετίζονται μὲ νοσήματα ποὺ χαρακτηρίζονται ἀπὸ ὑπερχοληστεριναιμία καὶ ὑπερλιπαιμία, ὅπως ὁ ὑπερθυρεοειδισμὸς, ὁ διαβήτης καὶ ἡ νέφρωση. Τέτοιες παρατηρήσεις, ὅπως καὶ πειραματικὲς μελέτες διατροφῆς ζώων μὲ λίπη καὶ χοληστερόλη, ποὺ ὀδηγοῦν σὲ ἀρτηριοσκληρωτικὲς ἐπεξεργασίες βεβαιώνουν τὴ σημασία τοῦ μεταβολισμοῦ τῶν λιπιδίων καὶ στεροειδῶν στὴν ἀρτηριοσκλήρωση. Γενικά, θὰ μποροῦσε νὰ λεχθῆ, ὅτι μιὰ συμμετοχὴ γεννητικῶν (κληρονομικῶν) καὶ σεξουαλικῶν παραγόντων μαζί μὲ μηχανικὲς κακώσεις καὶ διαταραχὲς τοῦ μεταβολισμοῦ τῶν λιπιδίων, συμβάλλουν στὴ δημιουργία τῶν ἀρτηριοσκληρωτικῶν βλαβῶν. Πάντως, μέχρι σήμερα εἶναι ἄγνωστη ἡ σπουδαιότητα καὶ ἡ ἀκολουθία συμμετοχῆς τῶν παραγόντων ποὺ ἀναφέραμε καὶ ἐξ ἴσου ἄγνωστος ἦταν καὶ ὁ μηχανισμὸς καὶ ἡ θέση (στὸ κυτταρικὸ ἐπίπεδο) τῆς ἔναρξης τῶν ἀρτηριοσκληρωτικῶν βλαβῶν. Οἱ ἔρευνές μας φαίνεται ὅτι ἐπισημαίνουν γιὰ πρώτη φορὰ αὐτὸν τὸ (λειτουργικὸ) μηχανισμὸ, τουλάχιστον ὅσον ἀφορᾷ τὸ ρόλο τῆς χοληστερόλης. Ξεκινώντας ἀπὸ θεωρητικὲς σκέψεις, ἐντοπίσαμε στίς κυτταρικὲς μεμβράνες τὶς πρωταρχικὲς λειτουργικὲς μεταβολὲς ποὺ ὀφείλονται στὴ χοληστερόλη καὶ καθωρίσαμε, πειραματικά, τὴ φύση καὶ τὸ μηχανισμὸ τους.

Σύμφωνα μὲ τὸ σήμερα κρατοῦν μοντέλο [1], οἱ κυτταρικὲς (βιολογικὲς) μεμβράνες εἶναι τυχαῖα (μὲ τὴν θερμοδυναμικὴ ἔννοια) κατασκευάσματα, ποὺ σχηματίζονται αὐτόματα, κάτω ἀπὸ κατάλληλες συνθῆκες, ἀπὸ ὑπάρχοντα στὴν περιοχὴ δομικὰ συστατικά, κυρίως φωσφολιπίδια. Ἐχουν τὴ μορφὴ διπλοστιβάδας, ἔτσι, ὥστε τὰ πολικὰ (ὕδρόφιλα) μέρη τῶν φωσφολιπιδίων νὰ βλέπουν πρὸς τὸ πολικὸ μέσο (τὸ νερὸ), ἐνῶ τὰ ὑδρόφοβα μέρη τῶν φωσφολιπιδίων (ἔστερο-

ποημένα λιπαρά ὀξέα) εἶναι μαζεμένα πρὸς τὸ ἐσωτερικὸ καὶ ἀποτελοῦν μία ὑδρόφοβη φάση πού δὲν ἔρχεται σὲ ἐπαφὴ μὲ τὸ νερό. Μέσα στὴν κρυσταλλικὴ αὐτὴ δομὴ ὑπάρχουν προσμείξεις, κυρίως εἰδικές πρωτεΐνες, πού, ἀνάλογα μὲ τὴ θέση τους στὸ κρυσταλλικὸ πλέγμα, μποροῦν νὰ διακριθοῦν τοπογραφικὰ σὲ ἔξωπρωτεΐνες (ἔξω στοιβάδα), ἔνδοπρωτεΐνες (ἔσω στοιβάδα) καὶ διαμπερεῖς πρωτεΐνες.

Αὐτὲς οἱ πρωτεΐνες πού εἶναι σφηνωμένες στὸ πλέγμα, ἔχουν λειτουργικὸ προορισμό. Εἶναι, σὰν τὶς πόρτες καὶ τὰ παράθυρα, τὸ σύστημα ἐπικοινωνίας τοῦ κυττάρου μὲ τὸ περιβάλλον. Πολλὲς λειτουργοῦν σὰν ἀ ν τ λ ί ε ς. Ἐοδεύεται ἐνέργεια, πού παράγεται στὸ ἐσωτερικὸ τοῦ κυττάρου, γιὰ τὴ μεταφορὰ οὐσιῶν ἀπ' ἔξω πρὸς τὰ μέσα, ἢ καὶ ἀνάποδα. Τυπικὴ περίπτωση εἶναι ἡ ἀντλία νατρίου - καλίου, πού χρησιμεύει γιὰ τὴ διατήρηση σταθερῆς διαφορᾶς ἠλεκτρικοῦ δυναμικοῦ μεταξὺ τοῦ ἐσωτερικοῦ (ἀρνητικοῦ) καὶ τοῦ ἔξωτεροῦ τοῦ κυττάρου. Ἄλλες ἀντλίες χρησιμεύουν γιὰ τὴν εἰσαγωγὴ ἀναγκαίων οὐσιῶν, ὅπως ἀμινοξέων, κλπ., ἀπὸ τὸ περιβάλλον μέσα στὸ κύτταρο. Ἄλλες πρωτεΐνες, ἔ ν ζ υ μ α, χρησιμεύουν γιὰ τὴ διάσπαση οὐσιῶν στὸ ἔξωτεροικὸ τοῦ κυττάρου, καὶ ἄλλες γιὰ τὴν ἀμυνά του (ἀντισώματα). Τέλος, ὠρισμένες πρωτεΐνες δροῦν σὰν «ὑποδοχεῖς» ὄ ρ μ ο ν ὶ ν, καὶ ἄλλων οὐσιῶν (λ. χ., διαφόρων φ α ρ μ ά κ ω ν) πού ρυθμίζουν τὴ λειτουργία τοῦ κυττάρου. Οἱ οὐσίες αὐτὲς προσκολλοῦνται πάνω στοὺς ὑποδοχεῖς, μὲ δεσμοὺς χαμηλῆς ἐνεργειακῆς στάθμης, καὶ προκαλοῦν μεταβολές στὴ χωροδιάταξη (σχῆμα) τῶν ὑποδοχέων. Αὐτὲς οἱ μεταβολές προκαλοῦν, μὲ τὴ σειρά τους, ἄλλες μεταβολές ἐνδοπρωτεϊνῶν — ὅπως τῆς ἀδενοκινκλάσης, — πού ἔχουν σὰν ἀποτέλεσμα τὴν ἐνεργοποίηση τῶν τελευταίων καὶ τὴ σύνθεση, στὸ ἐσωτερικὸ τοῦ κυττάρου, οὐσιῶν πού δροῦν ἀπ' εὐθείας, εἴτε στὸν πυρῆνα, εἴτε στὸ κυτταρόπλασμα, ἀλλοιώνοντας τὶς μεταβολικὲς λειτουργίες τοῦ κυττάρου (δεύτεροι ἀγγελιαφόροι).

Ἄπ' αὐτὰ τὰ λίγα παραδείγματα καταλαβαίνουμε τὴ σπουδαιότητα τῆς κυτταρικῆς μεμβράνης, γιὰ τὴν ἐξακολούθηση τῆς ζωῆς καὶ τὴ ρύθμιση τῆς λειτουργίας τοῦ κυττάρου.

Οἱ φυσιολογικὲς κυτταρικὲς μεμβράνες ἔχουν ἐνσωματωμένη στὴν περιοδικὴ (κρυσταλλικὴ) δομὴ τους χοληστερόλη, πού παρεμβάλλεται μεταξὺ τῶν φωσφολιπιδίων [2, 3]. Τὸ ποσοστὸ τῆς χοληστερόλης πού συμμετέχει, ἔτσι, στὴ δομὴ τῆς μεμβράνης, δίνοντάς της πλαστικότερο χαρακτῆρα (διάμεση φάση πηκτῆς (gel)) εἶναι διαφορετικὸ στὰ κύτταρα διαφόρων ζώων καὶ στὰ διαφορετικὰ κύτταρα τῶν ἰσθῶν καὶ ὀργάνων τοῦ σώματος.

Ὡς τὰ σήμερα νομίζαμε πὼς τὸ ποσοστὸ αὐτὸ εἶναι καὶ παραμένει σταθερὸ κατὰ τὴ διάρκειά τῆς ζωῆς [4].

Οί παραπάνω γνώσεις με ώδήγησαν στην υπόθεση πώς μεταβολές τῆς περιεκτικότητας τῆς μεμβράνης σὲ χοληστερόλη θὰ ἄλλαξε τὶς βιολογικὲς ιδιότητες τῶν μεμβρανῶν (διαπερατότητα σὲ ἰόντα, μεταφορὰ οὐσιῶν, κ.λπ.). Τὸ πρόβλημα, ὅμως, ἦταν πῶς θὰ μποροῦσε ν' ἀλλάξει τὸ ποσοστὸ τῆς χοληστερόλης μέσα στὶς μεμβράνες. Τὸ πρωταρχικὸ αὐτὸ πρόβλημα ἔλυσα παρασκευάζοντας ἀπλᾶ ὕδατικά διαλύματα χοληστερόλης. Ἐπειδὴ ἡ ὑδροφοβὴ χοληστερόλη εἶναι σχεδὸν ἀδιάλυτη στὸ πολικὸ μέσο, τὸ νερὸ, κανεὶς δὲν καταπιάστηκε ὡς τώρα μὲ τέτοια πειράματα. Πραγματικά, τὰ ὕδατικά διαλύματα χοληστερόλης περιέχουν μονάχα ἴχνη αὐτῆς τῆς οὐσίας — 2.000 ὡς 10.000 φορές μικρότερα ποσὰ ἀπὸ τὴ χοληστερόλη ποὺ βρίσκεται συνδεμένη μὲ λιποπρωτεΐνες στὸ αἷμα. Μὲ τὴ βοήθεια τῶν συνεργατῶν μου<sup>1</sup> ποὺ ἐργάστηκαν σκληρὰ, βρήκαμε, πῶς πραγματικὰ βιολογικὲς μεμβράνες (λ. χ., μεμβράνες ἀπὸ τὸ κεντρικὸ νευρικὸ σύστημα ἢ ἀπὸ τὴν καρδιὰ πειραματοζῶων), προσλαμβάνουν ἀχόρταγα χοληστερόλη ἀπὸ τὰ ὕδατικά διαλύματα.

Οἱ ἐμπλουτισμένες σὲ χοληστερόλη μεμβράνες παρουσιάζουν ἐντελῶς διαφορετικὲς ιδιότητες ἀπὸ τὶς φυσιολογικὲς. Π. χ., ἡ δραστηκότητα ἑνὸς ἐξωενζύμου ποὺ μελετήσαμε, τῆς NAD-ασης, ἐλαττώνεται γραμμικὰ καὶ σβήνει μέσα στὸ πλαίσιο τῶν συγκεντρώσεων χοληστερόλης ποὺ χρησιμοποιήσαμε ὡς τώρα.

Ἡ πρώτη αὐτὴ παρατήρηση μᾶς ἔδωσε θάρρος νὰ προχωρήσουμε σὲ ἄλλες μελέτες, πιδὸ κοντὰ στὸ ὅ,τι συμβαίνει στὸν ὄργανισμό.

Πήραμε κομμάτια καρδιᾶς καὶ τὰ διαποτίσαμε μὲ ἓνα φυσιολογικὸ ὀξυγονωμένο διάλυμα (Tyrode), ποὺ εἶχαμε διαλυμένη χοληστερόλη. Σ' αὐτὸ τὸ πειραματικὸ σύστημα, ὠρισμένα κύτταρα τῆς καρδιᾶς, τὰ κύτταρα ἢ ἴνες τοῦ Purkinje, ἐξακολουθοῦν τὸν αὐτοματισμὸ τους γιὰ ἀρχετὸ διάστημα. Παράγουν ἠλεκτρικὰ δυναμικὰ μὲ ὠρισμένο εὖρος καὶ συχνότητα, ποὺ καὶ αὐτὰ ἔχουν τὴν ἀρχή τους σὲ μεμβρανικὲς πρωτεΐνες. Ἡ διαπότιση μὲ χοληστερόλη προκαλεῖ μιὰ ἐπιτάχυνση τῆς συχνότητας καὶ αὔξηση τοῦ εὗρους τῶν δυναμικῶν (μεγαλοδυναμικά), ὅπως καὶ μιὰ «ὑπερόλωση» τῆς μεμβράνης (μεγαλύτερη διαφορὰ δυναμικοῦ ἠρεμίας μεταξὺ ἐσωτερικοῦ καὶ ἐξωτερικοῦ τοῦ κυττάρου). Οἱ παρατηρήσεις αὐτὲς δείχνουν πῶς, μὲ τὴν αὔξηση περιεκτικότητας τῆς μεμβράνης σὲ χοληστερόλη, ἡ «σύνθετη

1. Κα Γεωργ Νικητοπούλου - Μαράτου, κ 'Ανας Παπαφίλης, κ 'Αδάμ - Πασχ. Μολυβδάς (ἐπιμελητές), κ. Εὐη Δροῦκα - Διαπάτη, κ. Λουντ. Τσιμπουκίδου, Δις Ἑλλη Κάμπερ, Δις Ἄφρ Πογιατζή (βοηθοὶ) καὶ Κώστας Παπασταύρου (ὕποτροφος)

ἀντίστασή» της ἐλαττώνεται καὶ περισσότερα θετικὰ ἰόντα (νατρίου, ἀσβεστίου) μπαίνουν στὸ κύτταρο ἀπ' ἔξω.

Ἔτσι, γὰρ νὰ ἀνταποκριθῆ στὶς ἀνάγκες, ἡ ἀντλία ἐξαγωγῆς θετικῶν ἰόντων (νατρίου ἢ ἀσβεστίου), ποὺ εἶναι ταυτόσημη μὲ τὸ ἔνζυμο ΑΤΡάση, θάπρεπε νὰ δείχνῃ αὐξημένη δραστικότητα. Πραγματικά, δείχτηκε πειραματικά πὼς αὐτὸ συμβαίνει.

Ὅλες αὐτὲς οἱ μεταβολὲς ἢ δυσλειτουργίες, ἐμφανίζονται γραμμικά, μὲ τὴ βαθμιαία αὐξηση τῆς περιεκτικότητος τῶν μεμβρανῶν σὲ χοληστερόλη. Οἱ μεταβολὲς αὐτές, ποὺ προβλέφθηκαν ἀπ' τὴν ἀρχὴ θεωρητικά, ὀφείλονται σὲ μεταβολὲς τῶν τάσεων μέσα στὴ μεμβράνη, ποὺ μεταβάλλουν, συνεργικά, τὴ χωροδιάταξη τῶν μεμβρανικῶν πρωτεϊνῶν.

Τὰ εὐρήματα αὐτὰ ἀπετέλεσαν τὸ ἀντικείμενο μιᾶς ἀνακοίνωσης, ποὺ γίνθηκε ἀμέσως δεκτὴ σ' ἓνα ἀπὸ τὰ πιὸ ἔγκυρα (καί, πιὸ «δύσκολα») διεθνῆ περιοδικὰ ταχείας δημοσιεύσεως σπουδαίων ἐπικαίρων εὐρημάτων, τὸ Βιοchemical Biophysical Research Communications.

Προχωρῶντας στὶς ἔρευνές μας, βρήκαμε, τελευταῖα, πὼς ἡ δραστικότητα τοῦ ἐνδοενζύμου ἀδενουκυκλάσης πέφτει καθὼς αὐξάνει ἡ περιεκτικότητα τῆς μεμβράνης σὲ χοληστερόλη.

Ἔτσι, ἡ ὁρμονικὴ ρύθμιση τῆς λειτουργίας τῶν κυττάρων διαταράσσεται (ιδὲ ἀνωτέρω). Βρήκαμε, ἐπίσης, πὼς ἡ δραστικότητα ἀντιπροσωπευτικῶν μεμβρανικῶν ἐνζύμων τῶν μιτοχονδρίων, ὅπως ἡ μοναμινικὴ ὀξειδάση, ποὺ σχετίζεται μὲ τὸ μεταβολισμὸ τῶν νευροδιαβιβαστικῶν οὐσιῶν, καὶ ἔχει μεγάλη σημασία γιὰ τὴν καλὴ λειτουργία τοῦ ΚΝΣ, ἐλαττώνεται, ἐνῶ ἡ ὀξειδάση τοῦ κυττοχρώματος c αὐξάνεται.

Οἱ μέχρι σήμερα ἔρευνές μας μποροῦν νὰ ὀλοκληρωθοῦν, ἂν ποῦμε πὼς βαθμιαία αὐξηση τῆς περιεκτικότητος τῶν κυτταρικῶν μεμβρανῶν σὲ χοληστερόλη ὀδηγεῖ, σιγὰ - σιγὰ, στὴν κατάρρευση τοῦ κυττάρου. Στὰ μυϊκὰ κύτταρα τῆς καρδιάς — καί, κατ' ἐπέκταση, τῶν ἀρτηριῶν, αὐξημένη εἰσροὴ θετικῶν ἰόντων, μὲ αὐξηση τῆς δραστικότητος τῶν ἀντλιῶν γιὰ τὴν ἐνεργητικὴ ἀπομάκρυνση αὐτῶν τῶν ἰόντων (ιδίως τῶν ἰόντων ἀσβεστίου καὶ νατρίου), ἀπαιτεῖ αὐξημένη κατανάλωση ἐνεργείας.

Ὅμως, ἡ παραγωγή ἐνεργείας στὰ μιτοχόνδρια δὲν μπορεῖ νὰ ἀνταποκριθῆ, μὰ καὶ ἡ δραστικότητα τῶν ἐνζύμων ποὺ ἐμπλέκονται στὴν παραγωγή ἐνεργείας μεταβάλλεται μὲ ἄλλο ρυθμὸ καθὼς αὐξάνει ἡ περιεκτικότητα τῶν μι-

τοχονδριακῶν μεμβρανῶν σὲ χοληστερόλη. Στὸ ΚΝΣ ἐπιπροστίθεται καὶ ἡ αὔξησις ἀρωματικῶν ἀμινῶν, ποὺ θᾶπρεπε νὰ καταβολίζεται ἀπὸ τὴ μοναμινική ὀξειδάση.

Ἐρευνες ποὺ τώρα βρίσκονται στὸ στάδιο ἐκτέλεσης στὰ ἐργαστήριά μας, δείχνουν πὼς ἡ ἐλάττωσις τῆς περιεκτικότητος τῆς μεμβράνης τῶν ἐρυθροκυττάρων σὲ χοληστερόλη ἀποτελεῖ τὸν κύριον λόγον τοῦ «γεράσματος» καὶ τοῦ θανάτου αὐτῶν τῶν κυττάρων, ποὺ ἡ ζωὴ τους στὸν ἄνθρωπον διαρκεῖ μονάχα 120 μέρες.

Ποιὰ εἶναι ἡ σημασία τῶν εὐρημάτων μας στὴν παθολογικὴ Φυσιολογία ; Μπορεῖ νὰ πῆ κανεὶς, πὼς γιὰ πρώτη ἴσως φορὰ βρισκόμαστε ἀπέναντι στὸ πρόβλημα τῆς βαθμιαίας κατάρρευσης τοῦ ὄργανισμοῦ μὲ τὴν ἡλικία. Ἀρχίζουμε νὰ καταλαβαίνουμε τὸ μηχανισμό τῶν φαινομένων αὐτῶν, στὸ μοριακὸ ἐπίπεδο. Ἔτσι οἱ πρωταρχικὲς λειτουργικὲς βλάβες ποὺ ὀδηγοῦν στὶς γνωστὰς κλινικὰς καὶ παθολογοανατομικὰς βλάβες τῆς ἀρτηριοσκλήρωσης καὶ τῶν ἐμφραγμάτων τῆς καρδιάς καὶ τοῦ ΚΝΣ ἀρχίζουσιν νὰ γίνωνται κατανοητὰ, καὶ τὰ κενὰ ποὺ εἶχαμε στὶς γνώσεις μας, σχετικὰ μὲ τὴν αὔξησις τῆς χοληστερόλης ἢ τῆς μεταβολῆς τῶν λιποπρωτεϊνῶν, ὅπως καὶ τῶν κακώσεων, ποὺ ὅπως εἶπαμε στὴν ἀρχὴ πιστεύεται πὼς συνεργοῦν στὴν ἐμφάνισιν ἀρτηριοσκληρωτικῶν βλαβῶν, ἀλλὰ δημιουργοῦν στὸ μυαλὸ μας ἀντιφάσεις, ξεκαθαρίζονται : Αὔξησις τῆς χοληστερόλης ἢ ἀδυναμία (ποσοτικὴ ἢ ποιοτικὴ) τῶν λιποπρωτεϊνῶν νὰ κρατήσουν «δεμένην» τὴν χοληστερόλη ποὺ βρίσκεται στὸ αἷμα, σὲ ποσὰ τεράστια σὲ σύγκρισιν μὲ αὐτὰ ποὺ χρησιμοποιήθησαν σὰν «δραστικὰ» στὰ πειράματά μας, μπορεῖ νὰ ὀδηγήσῃ σὲ ἐλευθέρωσιν ἰχνῶν χοληστερόλης στὴν ὑδατικὴ φάσιν τοῦ αἵματος, καὶ ἡ ἐλεύθερη πιά χοληστερόλη νὰ ἀθροίζεται, σιγὰ μὰ ἀνεπιστρεπτί, στὶς κυτταρικὰς μεμβράνας.

Κυκλοφορικὰς κακώσεις καὶ διάφορες κληρονομικὰς ἢ ἐπίκτητες καταστάσεις μποροῦν, χωρὶς ἄλλο, νὰ ἐπιταχύνουν αὐτὰ τὰ φαινόμενα.

Τέλος ἂν οἱ προβλέψεις μας σχετικὰ μὲ τὰ ἐρυθρὰ αἵμοσφαίρια εἶναι -- ὅπως οἱ προηγούμενες -- σωστὲς, θᾶχουμε γιὰ πρώτη φορὰ στὰ χέρια μας ἓνα χειροπιαστὸ παράδειγμα -- ἓνα μοντέλο -- τῶν γηρατιῶν.

Πιστεύω, πως ἡ γνώσις τῆς παθογένεσις αὐτῶν τῶν καταστάσεων μπορεῖ νὰ συντομεύσῃ τὸ δρόμον γιὰ τὴν πρόληψίν τους ἢ καὶ τὴν θεραπεία τους.

Καθὼς, μὲ τὴν πρόοδο ἄλλων κλάδων τῶν Ἱατρικῶν Ἐπιστημῶν, ἐπιμηκύνεται ἡ ζωὴ τοῦ ἀνθρώπου, πρόληψις τῶν βλαβῶν ποὺ ἐπέρχονται μὲ τὰ γηρατιὰ θᾶχε πραγματικὰ μεγάλη σημασία γιὰ τοὺς συνανθρώπους μας.

## S U M M A R Y

Cholesterol accumulates in mammalian biological membranes suspended in aqueous solutions. Relatively small increases of the «physiological» cholesterol content of the membranes produce striking changes of the function of membrane proteins.

Examples of enzymatic and electrophysiological changes are given (i. e., nicotinamide-adenine-dinucleotide - pyrophosphate glycohydrolase (NAD<sup>+</sup>ase), adenosine triphosphatase (ATPase), monoamine oxidase (MAO), adenylate cyclase and cytochrome c oxidase, as well as changes of the spontaneous action potentials of the Purkinje fibers of the heart).

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. S. J. Singer and G. A. Nicholson, Science, **175**, 720 - 731 (1972).
2. D. Chapman, in «Biological Membranes», D. Chapman and D. F. H. Wallach, Ed., Vol 2, pp. 91 - 144, Academic Press, New York (1973).
3. R. A. Demel and B. De Kruyff, Biochim. Biophys. Acta, **457**, 109 - 132 (1976).
4. L. A. E. Ashworth and C. Green, Science, **151**, 210 - 211 (1966).

\*

ἽΟ Ἀκαδημαϊκὸς κ. Νικ. Κ. Λοῦρος, παρουσιάζων τὴν ἀνωτέρω ἀνακοίνωσιν εἶπε τὰ ἑξῆς :

ἽΟ κ. Σπύρος Γερασ. Ἀλιβιζᾶτος ἔχει βραβευθεῖ ἀπο τὴν Ἀκαδημία στὰ 1946, καὶ σὲ ἡλικία 28 ἐτῶν, μὲ τὸ βραβεῖο «Ἀδαμάντιος Κοραῆς» γιὰ τὴ «διάκρισή του εἰς τὰς ἐπιστήμας». Καλὸς οἰωνὸς γιὰ τὸν ἀριστοῦχο τῆς ἽΙατρικῆς Σχολῆς τοῦ Πανεπιστημίου τῶν Ἀθηνῶν.

ἽΕκτοτε καὶ ἐπὶ 30 χρόνια ὁ κ. Ἀλιβιζᾶτος σταδιοδρόμησε στὶς ἽΗνωμένες Πολιτεῖες, ὅπου ἀπὸ τὸ 1948 ἕως τὸ 1974 διετέλεσε τακτικὸς καθηγητὴς καὶ πρόεδρος τοῦ τομέα τῆς ἐνζυματολογίας καὶ βιοχημείας στὸ Πανεπιστήμιο τοῦ Σικάγου. ἽΑφοῦ ἐξελέγη δις καθηγητὴς τῆς βιοχημείας στὸ Πανεπιστήμιο τῶν Ἀθηνῶν χωρὶς ν' ἀποδεχθεῖ τὴν ἐκλογή του κατα τὴν ἐποχὴ τῆς δικτατορίας, ἐξελέγη τὸ 1974 καὶ διατελεῖ τακτικὸς καθηγητὴς τῆς πειραματικῆς φυσιολογίας στὸ Πανεπιστήμιο Ἀθηνῶν. ἽΟ καθηγητὴς κ. Σ. Ἀλιβιζᾶτος θεωρεῖται ὅτι ἀνή-

και διεθνῶς στους διαπρεπείς ἔρευνητές στὸν τομέα του καὶ μὲ παγκόσμια προβολή στὸν κλάδο του. Γιὰ τοῦτο ἡ προσωπικότητα τοῦ κ. Ἀλιβιζάτου ὡς ἔρευνητῆ παρουσιάζει ἰδιαίτερη σημασία κι ἀκόμα περισσότερο ἐπειδὴ οἱ τελευταῖες δύσκολες καὶ ἔξαιρετικά ἐνδιαφέρουσες ἔρευνές του, στηριγμένες στὴν ἔμπνευσή του, πραγματοποιήθηκαν μὲ τὴ βοήθεια τῶν συνεργατῶν του ἀποκλειστικά στὴν Ἑλλάδα.

Ἡ παρούσα ἀνακοίνωση ποὺ ἔχω τὴν τιμὴ νὰ παρουσιάσω στὴν Ἀκαδημία ἀναφέρεται στὸ σπυδαῖο πρόβλημα τῆς ἀρτηριοσκληρώσεως καὶ τοῦ γήρατος ποὺ γιὰ τοῦτο ἐπιβάλλει ἰδιαίτερη προσοχή.

Ἡ αἰτιολογία τῆς σκληρύνσεως τῶν ἀγγείων ποὺ ἐξελίσσεται ἀπὸ τὴ γέννηση, δὲν εἶναι ἀκόμα ἀπόλυτα γνωστή.

Διάφοροι παράγοντες, ἡ πάροδος τῆς ἡλικίας, παθολογικές καταστάσεις ὅπως οἱ ἀρτηριακοὶ τραυματισμοί, ἡ διαστολικὴ ὑπέρταση, ὁ διαβήτης, ἡ νέφρωση, ἡ οὐρική ἀρθρίτιδα, ὁ ὑπερθυρεοειδισμὸς καθὼς καὶ διάφοροι διαιτητικοὶ παράγοντες σχετικοὶ μὲ διαταραχές τῆς ἀνταλλαγῆς τῆς ὕλης τῶν λιποειδῶν, εἶναι βέβαια γνωστὸ ὅτι συμβάλλουν στὴν παθογένεια τῆς ἀρτηριοσκληρώσεως. Εἰδικώτερα ἡ σχετικὴ αὐξηση τῆς χοληστερόλης τοῦ πλάσματος καὶ ἡ παρουσία παθολογικῶν κλασμάτων τῶν λιποπρωτεϊνῶν καθὼς καὶ κορεσμένων λιπαρῶν ὀξέων, θεωροῦνται ὅτι συμβάλλουν στὴν ἐμφάνιση τῆς νόσου. Μπορεῖ ἀκόμα νὰ ὑποστηριχθεῖ καὶ ἡ αἰτιολογικὴ συμμετοχὴ τῶν γεννητικῶν ἀδένων καὶ ἡ γενετικὴ κληρονομικὴ ἐπιβάρυνση.

Ἐντούτοις ὁ τρόπος τῆς συμμετοχῆς τῶν παραπάνω παραγόντων καὶ ὁ μηχανισμὸς τους στὴν ἐκδήλωση τῆς ἀρτηριοσκληρώσεως, δὲν εἶναι γνωστὸς ἕως τώρα. Καὶ αὐτὸν ἀκριβῶς τὸν μηχανισμὸ οἱ πειραματικὲς ἔρευνες τοῦ κ. Ἀλιβιζάτου ἐπιχειροῦν νὰ ἐξηγήσουν

Οἱ ἔρευνες αὐτὲς ἀσχολοῦνται μὲ τὴν ἐπικοινωνία τῶν κυττάρων μὲ τὸ περιβάλλον τους καὶ συγκεκριμένα μὲ τις κυτταρικές μεμβράνες ποὺ λειτουργοῦν σαν ἀντλίες μεταφέροντας οὐσίες ἀπὸ τὸ περιβάλλον πρὸς τὰ κύτταρα, ὅπως τοὺς ἠλεκτρολύτες (ἀσβέστιον, νάτριον) καθὼς καὶ ἔνζυμα, ὁρμόνες καὶ ἄλλες οὐσίες ποὺ ρυθμίζουν τὴ λειτουργία τοῦ κυττάρου. Ἡ λειτουργία δηλαδὴ τῆς ἀντλήσεως εἶναι ἀπαραίτητη γιὰ τὴ διατήρηση τῆς ἰσορροπίας τοῦ ἠλεκτρικοῦ δυναμικοῦ, τὴν πρόσληψη χρησίμων οὐσιῶν, ἀλλὰ καὶ ἀντίθετα γιὰ νὰ ἀποβάλλονται ὅσα δὲν χρειάζεται τὸ κύτταρο

Ὡς σήμερα ἐπικρατοῦσε ἡ ἀντίληψη πὼς οἱ φυσιολογικὲς κυτταρικές μεμβράνες ἐνσωματώνουν στὴν περιοδικὴ δομὴ τους χοληστερόλη ποὺ παρεμβάλ-

λεται στα φωσφολιπίδια της μεμβράνης σε ένα μόνιμο ποσοστό. Η χοληστερόλη προσδίδει στη μεμβράνη την πλαστικότητα πηκτής, απαραίτητη για την διαπεραιωτική λειτουργία της μεμβράνης. Άς σημειωθεί ότι η χοληστερόλη είναι ουσία που παράγεται στο ήπαρ αλλά εισάγεται στον οργανισμό σε μεγάλες ποσότητες με τη λιπαρά τροφή.

Οι έρευνες όμως του κ. Άλιβιζάτου έφεραν την απόδειξη πως η πειραματική χορηγία υδατικού διαλύματος χοληστερόλης που επιχειρήθηκε για πρώτη φορά από τον ίδιο, επιφέρει σημαντικές αλλαγές στις βιολογικές ιδιότητες των μεμβρανών έτσι ώστε αυτές προσλαμβάνουν πολύ περισσότερη χοληστερόλη από ό,τι φυσιολογικά περιέχουν.

Από πολύπλοκα πρωτότυπα πειράματα, που δεν μπορούν να περιγραφούν εδώ λεπτομερειακά, φαίνεται καθαρά πως η χοληστερόλη προκαλεί επιτάχυνση της συχνότητας, αύξηση του εύρους της δυναμικής ενέργειας και υπερχρόνωση της κυτταρικής μεμβράνης. Τοῦτο σημαίνει πως με την αύξηση της περιεκτικότητας της μεμβράνης σε χοληστερόλη, η δομή και η αντίστασή της μεταβάλλεται ριζικά, ώστε περισσότεροι ηλεκτρολύτες, δηλαδή θετικά ιόντα νατρίου και ασβεστίου, προσλαμβάνονται και κατακρατούνται από το κύτταρο και οδηγούν στην σκλήρυνση της μεμβράνης δηλαδή στην αρτηριοσκλήρωση. Στη συνέχεια αποδείχθηκε πειραματικά πως το σύστημα της αντίληψης της κυτταρικής μεμβράνης παρουσιάζει για ν' ανταποκριθεί στις ανάγκες, αυξημένη δραστηριότητα.

Σε πειράματα που δημοσιεύονται στο Biochemical Biophysical Research Communications όπου καταχωρούνται επείγουσες και συνεπώς σημαντικές ανακοινώσεις, έχει αποδειχθεί επίσης πως η δραστηριότητα της κυτταρικής μεμβράνης ελαττώνεται με την αύξηση της περιεκτικότητας σε χοληστερόλη και έτσι συμβάλλει στην έναρξη της αρτηριοσκληρώσεως.

Τα εύρηματα αυτών των πειραμάτων και η συνέχισή τους επιτρέπουν το συμπέρασμα πως η βαθμιαία αύξηση της περιεκτικότητας των κυτταρικών μεμβρανών σε χοληστερόλη οδηγεί στην κατάρρευση και στην καταστροφή της λειτουργίας των κυττάρων και απολήγει στις γνωστές παθολογοανατομικές βλάβες της αρτηριοσκληρώσεως.

Η σημασία αυτών των πειραμάτων έγκειται στο ότι για πρώτη φορά αρχίζει να γίνεται καταληπτή η βαθμιαία κατάρρευση του οργανισμού με την ηλικία και το γήρας. Αρχίζει έτσι να διευκρινίζεται η αιτιολογία της αρτηριοσκληρώσεως και των επακολούθων της, δηλαδή των καρδιακών εμφραγμάτων και της ζημίας του κεντρικού νευρικού συστήματος (του έγκεφάλου). Για τοῦτο αποκαλύπτε-

ται αντικειμενικά ό ρόλος τῆς χοληστερόλης, ὥστε νά προβλέπονται ἐλπίδες ἀποτελεσματικῆς προφυλάξεως ἀπό τῆς βλάβης τῆς παρατάσεως τῆς ὀμαλῆς ζωῆς.

Προσπάθησα νά μεταφέρω ὅσο μποροῦσα ἀπλούστερα καί συντομότερα τὰ δύσκολα συμπεράσματα τῶν πειραματικῶν ἐρευνῶν τοῦ κ. Ἀλιβιζάτου ἔτσι ὥστε νά γίνεται καταληπτή ἀπό τοὺς μὴ εἰδικούς ἢ σημασία τους. Στὸ ὅτι αὐτὰ σχετίζονται στενὰ μὲ τὴν ἐξήγηση τῆς φθορᾶς καί ἀντοχῆς τοῦ ὀργανισμοῦ νομίζω ὅτι δὲν χρειάζεται νά ἐπιμείνω περισσότερο.

Γιὰ πολλὰ σημεῖα πὸν ἴσως δὲν κατώρθωσα νά ἐξηγήσω ἱκανοποιητικά, παραπέμπω τοὺς ἐνδιαφερόμενους στὸ ἀναλυτικότερο κείμενο τῶν Πρακτικῶν.