

Molin B.70/37.

34

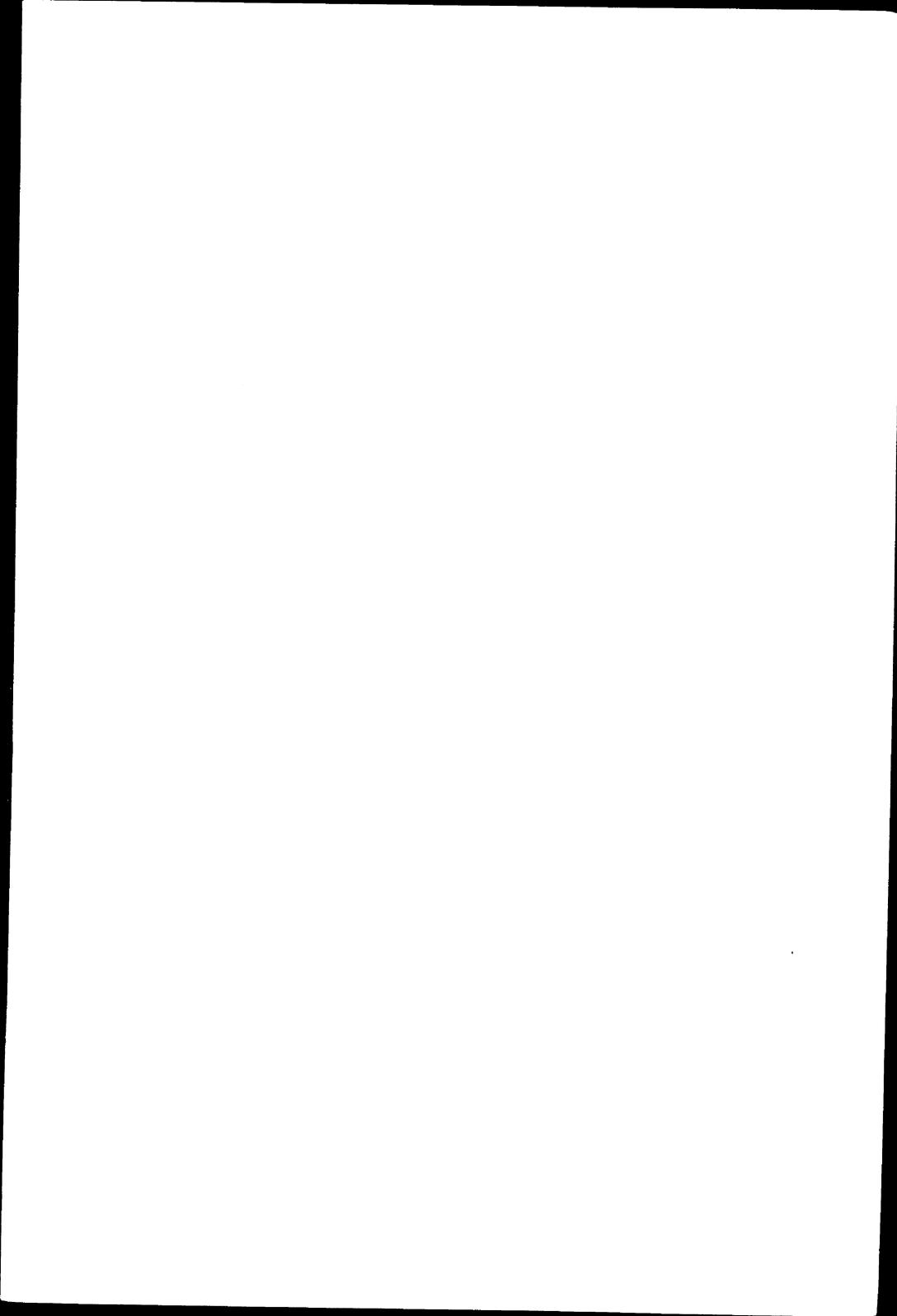


PIETRO RONDONI

Le reazioni fornitrici di energia
nei processi di sintesi proteica

ESTRATTO DA "MEDICINA E BIOLOGIA", VOL. I

Esemplare fuori commercio per
la distribuzione agli effetti di
legge.





PIETRO RONDONI

Le reazioni fornitrici di energia
nei processi di sintesi proteica

ESTRATTO DA "MEDICINA E BIOLOGIA", VOL. I

PIETRO RONDONI
ACCADEMICO D'ITALIA

LE REAZIONI FORNITRICI DI ENERGIA
NEI PROCESSI DI SINTESI PROTEICA

IN base alla seconda legge della termodinamica in ogni trasformazione energetica deve aver luogo complessivamente una diminuzione della energia libera, ossia ΔF o variazione della energia libera del sistema deve acquisire un valore negativo. Ora nell'organismo si svolgono processi, come quelli di sintesi, in cui ha luogo un aumento dell'energia libera ossia la suddetta variazione assume un valore positivo: il sistema per così dire immagazzina energia in forma disponibile e si porta ad un livello energetico più alto. Tali processi non possono dunque decorrere isolati e spontaneamente; ma solo se sono *accoppiati* con altre reazioni le quali implicano una tale diminuzione di energia libera da sovracompensare il suddetto guadagno, di modo che il risultato netto del complesso reattivo sia pur sempre, conforme la seconda legge della termodinamica, una diminuzione dell'energia libera. Si può dire che quelle reazioni che, come quelle di sintesi, assorbono energia, devono essere accoppiate con reazioni fornitrici di energia. Così, per fare un esempio semplice riguardante il metabolismo proteico, la sintesi dell'urea da CO_2 ed NH_3 è un processo in cui ΔF assume valore positivo e che pertanto non può decorrere spontaneamente, ma deve essere accoppiato con un'altra reazione implicante diminuzione dell'energia libera; ossia il guadagno di energia libera nel sistema deve essere pagato mediante un'altra reazione che la fornisce. Quella sintesi è dal punto di vista energetico, come notano Borsook e Huffman, una reazione anabolica, perchè corrisponde ad

una variazione positiva dell'energia libera. Si tratta in tali casi, dunque, di processi, che equivalgono ad una *semireazione* e presuppongono una seconda reazione come completamento e quasi diremmo forza motrice, che operi la necessaria diminuzione complessiva di energia libera nel sistema reattivo completo.

Anche la costruzione di catene peptidiche a partire da aminoacidi, reazione che è essenziale nella sintesi delle proteine, ossia dei costituenti fondamentali ed immancabili di ogni organismo, rientra fra queste reazioni per le quali si ha aumento di energia libera nel sistema ed esigenti pertanto l'accoppiamento con una reazione atta a cuoprire ed anzi a sovracompensare tale guadagno energetico. Come ho avuto occasione di illustrare altrove (1940), non basta per la sintesi delle proteine che gli aminoacidi siano apposti in determinato numero ed ordine per l'azione di forze organizzatrici, selettive e direttive, derivanti in modo ancora in gran parte oscuro da quei veri organizzatori primordiali che sono i geni ereditari o dai così detti organizzatori od induttori embrionali di Spemann o semplicemente (come nei processi rigenerativi ed altri) dai reticoli di forze polari corrispondenti alle proteine preesistenti, veri modelli preformati; non basta neppure che certi enzimi (*cathepsine*) accelerino la concatenazione degli aminoacidi, catalizzino cioè la costituzione dei legami peptidici; ma occorre che si svolgano anche collateralmente delle reazioni fornitrici di energia, che saldino il bilancio energetico nel modo detto. Le *cathepsine*, in funzione di catalizzatori della sintesi, non spostano affatto il punto di equilibrio delle reazioni interessate: esse, come tutti gli enzimi, possono agire accelerando la reazione nei due sensi, demolitivo e sintetico, l'un senso predominando sull'altro a seconda di svariate condizioni del sistema; ma non importano energia nel sistema, non creano dislivelli energetici, non possono creare nuovi equilibri. La forza motrice delle sintesi deve dunque derivare da reazioni accoppiate, che si svolgano con liberazione di energia da impiegare appunto nelle sintesi stesse.

Come tali possiamo prendere in considerazione anzitutto le reazioni di *ossidazione*, a carico in particolare di quel combustibile universale che sono i carboidrati, ma anche a carico di grassi e di proteine, o, per meglio dire, a carico dei prodotti di demolizione

e semplificazione cui carboidrati, grassi e proteine arrivano nell'organismo ad opera di *idrolasi*, e che sono monosaccaridi, acidi grassi, aminoacidi. L'ossidazione è il processo fondamentale della vita; e ferma l'essenza della così detta *respirazione* dei tessuti o respirazione interna. Non è il caso di addentrarsi qui sulla intima natura dei processi ossidativi quali si svolgono nelle cellule e che sono oggi concepiti come processi ossido-riduttivi, con *attivazione* ad opera di enzimi da un lato dall'ossigeno atmosferico e dall'altro dall'idrogeno dei substrati organici, i due elementi essendo portati a reagire, attraverso a vari livelli di energia e ad opera di vari *trasportatori* intermedi, per dare acqua. La formazione di CO_2 è considerata più come un processo secondario e collaterale, derivando essa da decarbossilazione enzimatica di chetoacidi ed altri corpi intermedi; mentre ciò che brucia veramente nel focolare della vita è l'idrogeno. Ma non la sola ossidazione serve a fornire energia; bensì anche altre reazioni, che sono strettamente intrecciate con essa, la precedono e formano un primo atto della demolizione dei substrati organici, ma possono svolgersi anche senza di essa; dunque reazioni in sé *anaerobiche*. Tali sono le scissioni idrolitiche a carico di proteine ed altri substrati, di bassissima tonalità termica e quindi di scarsissimo rendimento energetico; e, ben più importanti, quei processi di *frammentazione molecolare anaerobia* di sostanze organiche, per lo più ternarie, che vanno sotto il nome di *fermentazioni* e di cui è esempio principale per noi la *glicolisi* o *fermentazione lattica* o demolizione anaerobia del glucosio con formazione di acido lattico. Si possono riunire sotto la denominazione di *demolisi* le reazioni fornitrici di energia, operanti *prima* lo spezzamento di catene carboniose, in modo che, per esempio, da glucosio si formino triosi e poi acido lattico, acido piruvico, aldeide acetica: i corpi a piccola molecola così risultanti essendo *poi* assoggettati a successiva deidrogenazione, con trasferimento dell'idrogeno attivato o labilizzato attraverso ad una già ricordata catena di trasportatori alternativamente deidrogenanti ed idrogenanti (ossido riduzione) fino all'ossigeno, attivato a sua volta (fermento respiratorio) ed entrante in scena per ultimo. Il più largo rendimento energetico si ha naturalmente per lo svolgimento completo della catena reattiva fino all'impiego dell' O_2 atmosferico (respirazione); ma anche i primi atti puramente fermenta-

tivi ed anaerobi, fino alla formazione dei corpi a molecola piccola, come nel paradigma più importante o più conosciuto della glicolisi (demolizione del glucosio ad acido lattico), rappresentano una, ben più modesta, sorgente di energia. Così una gram-molecola di glucosio dà, abbruciando totalmente nell'organismo, circa 673 Calorie; se la molecola di questo zucchero si scinde in due di acido lattico, come accade nella glicolisi, le due molecole dello ossiacido insieme corrispondono ad una energia di 648 Calorie, perchè una gram-molecola di acido lattico dà abbruciando 324 Calorie. Ciò vuol dire che nella glicolisi, nel passaggio dal glucosio all'acido lattico, si sono liberate solo $673 - 648 = 25$ Calorie, e che dunque una buona parte della energia contenuta nel glucosio come energia di posizione degli atomi di H rispetto a quelli dell'ossigeno atmosferico è ancora presente nell'acido lattico e si può liberare solo successivamente, nella desmolsi ulteriore, collo svolgimento della catena ossidoriduttiva completa fino all'intervento dell' O_2 atmosferico. In realtà tutte le fermentazioni (lattica, alcoolica, ecc., a seconda del prodotto terminale di *stabilizzazione* che compare e si mantiene) sono reazioni a scarso rendimento energetico, e possono bastare a coprire i bisogni delle sintesi e di tutte le manifestazioni vitali solo nel caso di organismi inferiori (blastomiceti, batteri) o, come vedremo, di cellule di organismi superiori in speciali condizioni di minorazioni o adattamento e mediante attacco senza economia di grandi quantità di substrato (carboidrati per lo più). Si può forse ritenere che i processi fermentativi anaerobi siano i più antichi filogeneticamente; e su di essi si siano poi impiantati i fenomeni respiratori veri e propri, ossidativi, come una ulteriore complicanza resa indispensabile da aumentate esigenze energetiche e perfezionamenti strutturali.

Ora è importante stabilire se i processi della sintesi proteica ed in particolare della sintesi intensa quale si svolge nella crescita normale (embrione) e patologica (ad esempio, nei tumori), nella quale si formano nuove cellule con nuove superfici e certamente un impiego di energia è richiesto, siano concatenati con processi ossidativi od invece a prevalenza con processi semplicemente fermentativi ed anaerobi quali fornitori di energia; se cioè la neoformazione del protoplasma esiga un intervento di O_2 (concezione aerobia od

ossibiotica della crescita) oppure no (concezione anaerobia od anosibiotica). Non è questa una questione secondaria, perchè si riflette nella valutazione della economia dei processi moltiplicativi e neoformativi ed eventualmente può suggerire mezzi per modificarli in più od in meno, a scopo sperimentale o terapeutico. In base ad un esagerato e malinteso apprezzamento delle classiche ricerche di Warburg sulla glicolisi nei tumori, infatti, si era arrivati a sostenere che la semplice glicolisi e non già la respirazione sia la vera reazione fornitrice di energia in accompagnamento ai fenomeni della crescita: nei tumori, secondo Warburg ed ulteriori conferme, si ha una glicolisi, la quale — pur sempre processo in sè anaerobio — si mantiene e si svolge ivi intensa anche se le cellule hanno libera disponibilità di O_2 , anche dunque *ad onta* delle condizioni aerobie del sistema; tale glicolisi, non repressa come di norma dall'intervento della respirazione (secondo vide Pasteur in miceti inferiori, onde il nome di reazione di Pasteur a questa repressione della fermentazione per opera della respirazione; e la affermazione di paralisi della reazione di Pasteur nei tumori), fu detta da Warburg glicolisi *aerobia*. Nel tumore si ha dunque innegabilmente il predominio di un metabolismo fermentativo, disintegrativo, anaerobio; e spesso un languire dei processi ossidativi veri e propri. La cellula neoplastica maligna è una grande consumatrice di zucchero, appunto perchè, adattata a quel metabolismo inferiore ed a processi energeticamente meno redditizi, deve elaborare, come la cellula del lievito, grandi quantità di idrati di carbonio: onde tentativi vecchi e nuovi di rallentare lo sviluppo neoplastico con influenzamento del metabolismo glucidico, ad esempio, mediante insulina o altri mezzi intesi a ridurre la fornitura di glucosio, tentativi dal successo dubbio, comunque limitato e transitorio, perchè, come Warburg stesso ha riconosciuto a suo tempo, la cellula neoplastica può anche ricorrere alla ossidazione integrale del glucosio (respirazione) od attaccare altri substrati. Anzi fino dal 1929 Crabtree ha descritto, in parecchi tumori, alti valori della respirazione, accanto alla intensa glicolisi aerobia ed anaerobia. Taluno in questi ultimi anni è andato oltre: ha ammesso che una inibizione della respirazione cellulare od una accentuazione dei processi anaerobi a tipo di glicolisi possa favorire od addirittura provocare i processi proliferativi, onde una vera

teoria ischemica dei tumori maligni: una diminuzione della irrigazione sanguigna comunque indotta dovrebbe portare ad una parziale asfissia dei tessuti, onde la imposizione di un metabolismo a prevalenza anaerobio e quindi la degenerazione maligna delle cellule, forzate ad una glicolisi prolungata. Questo modo di vedere ha avuto una certa fortuna: secondo esso il metabolismo a tipo di demolizioni idrolitiche ed anaerobio, conservantesi tale anche in condizioni di aerobismo delle cellule (glicolisi aerobia), avrebbe importanza patogenetica. Ma tale concezione offre oggi il fianco a numerose obiezioni, anche per una più precisa valutazione della glicolisi aerobia: questa, infatti, non risulta più caratteristica esclusiva del tessuto tumorale, ma si ha anche in tessuti patologici non neoplastici, come in granulomi e soprattutto in tessuti in rigenerazione, secondo le fondamentali osservazioni di Pentimalli, di Crabtree (1928) ed altri dopo; ed anche in tessuti normali molto labili, facilmente danneggiati nelle stesse manipolazioni necessarie per lo studio del metabolismo sulle sezioni *in vitro*, secondo i metodi gassometrici. Oggi pare anzi che tessuti normali, gli embrionali in particolare, ma anche tessuti adulti molto differenziati, possano già fisiologicamente presentare una glicolisi aerobia assai spiccata; che insomma l'affermazione di un metabolismo prevalentemente disintegrativo rispetto ai glucidi possa aversi anche da parte di tessuti normali ed anche accanto allo svolgersi di una discreta respirazione. Così la retina, organo in cui certo non si svolgono fenomeni proliferativi, offre alto valore di glicolisi aerobia; e lo stesso può dirsi di molti tessuti nervosi. In molti casi la preferenza per il metabolismo anaerobio con una certa insufficienza respiratoria è espressione semplicemente di una lesione cellulare: Druckrey; Brock, Druckrey ed Herken; Brock, hanno chiarito il metabolismo nei tessuti variamente lesi (iper- ed ipotonia, acidi, basi, ecc.) e trovato che il primo segno di una lesione cellulare è una elevazione della respirazione (che nell'uovo di riccio di mare lesa è ricondotta ad aumento di permeabilità cellulare), cui segue l'affermarsi della glicolisi aerobia con abbassamento del metabolismo. È molto probabile che anche nei tumori la glicolisi aerobia esprima la lesione cellulare, sapendosi per le antiche osservazioni istologiche e per nuove ricerche con metodi biologici moderni (culture *in vitro*)

come labili siano le cellule maligne, vere cellule profondamente malate, la cui attività proliferativa, aggressiva e distruttrice, va di pari passo con una considerevole labilità e brevità di vita: a questa scarsa vitalità anzi A. Fischer ha dato un tempo significato primitivo e prevalente nella sua concezione della malignità biologica. C'è dunque nella cellula neoplastica una disorganizzazione profonda, la quale si esprime anche con modificazioni strutturali (spesso, ma non sempre afferrabili dai nostri metodi istologici) e con una minorazione di quella respirazione che è l'atto più complesso, più *legato alla struttura*, nella cellula e presuppone la massima integrità degli ordigni protoplasmatici, mentre la glicolisi pare avere meno esigenze da questo punto di vista e rappresentare una specie di meccanismo suppletivo, un tipo metabolico più semplice, cui la cellula lesa si adatta in certe condizioni. Non sappiamo molto sopra alle modificazioni precoci del metabolismo accompagnanti davvero la trasformazione maligna delle cellule; e se si abbia quel primo periodo di esaltamento respiratorio che esprime la iniziale alterazione cellulare, secondo Druckrey e collaboratori; perchè noi esaminiamo di regola tumori già costituiti ed in cui processi proliferativi e veri fenomeni regressivi, fino alla necrosi, si combinano. Ma, come io ho sostenuto fino dal 1933 (Rondoni; Rondoni e Pozzi), e come di poi Druckrey, Bierich ed altri hanno riconosciuto, il tipo metabolico, preferenzialmente anaerobio, della cellula neoplastica esprime non i processi proliferativi, bensì quelli regressivi di questa cellula profondamente compromessa funzionalmente. Essa offre altre minorazioni funzionali, oltre questa che si riferisce all'attacco dei carboidrati: anche una impotenza ossidativa di sezioni di tumori rispetto agli acidi grassi fu ammessa da Kisch e con accurate osservazioni documentata da Ciaranfi. Questo A. poi ha trovato che sezioni di tumore possono bensì ossidare esteri metilici di acidi grassi inferiori, il che Caselli confermò; onde è probabile che, come questi AA. ammettono, sia bensì possibile una ω -ossidazione degli acidi grassi e che la impotenza ossidativa riguardi la β -ossidazione. Mancano ricerche *in vivo* su questo punto, come scarseggiano quelle pure in vivo sopra il metabolismo glucidico, quasi tutti gli AA. avendo svolto ricerche su questi argomenti così fondamentali coi metodi manometrici su sezioni di tessuto o cellule

isolate sopravvivenenti. Hanno pertanto importanza speciale, per farsi un'idea di eventuali modificazioni metaboliche durante la cancerogenesi e non solo a tumore costituito, le ricerche di Deotto (1936) sopra alla cancerogenesi da catrame nel coniglio: ricerche non già nelle condizioni più o meno artificiali dell'esperimento su sezioni sopravvivenenti ma in vivo. Deotto catramava un padiglione auricolare di conigli, lasciando l'altro per controllo; a vario periodo dall'inizio del trattamento, dunque nei vari stadi della proliferazione fibro-epiteliale fino al cancro conclamato (controllo istologico), questo mio collaboratore stabiliva il contenuto dei gas del sangue col metodo di Barcroft e precisamente nel sangue arterioso (femorale) e nel sangue venoso refluo dall'orecchio; insieme stabiliva la portata sanguigna dell'orecchio; di modo che era possibile calcolare il consumo di O_2 e la formazione di CO_2 nell'organo, così in quello catramato che in quello di controllo. È risultato un considerevole aumento del consumo di O_2 e della produzione di CO_2 nell'orecchio catramato in confronto al normale, mai si è potuta constatare o supporre una fase di diminuita ossidazione o prevalente anaerobiosi, neppure all'atto dell'iniziale proliferazione atipica ed infiltrante dell'epitelio.

Ecco una tabella ricavata dal complesso lavoro di Deotto, ove sono riportate le cifre dell' O_2 consumato e del CO_2 prodotto nell'orecchio catramato, messo il valore corrispondente per il padiglione normale = 100.

Valori relativi di O_2 e CO_2 per l'orecchio catramato, essendo 100 i valori per l'orecchio normale

Coniglio	O_2 consumato	CO_2 prodotto
4	850,5	701,5
5	145,5	98,6
7	1264,5	—
9	599,8	219,5
10	748,7	—
12	355,7	568,4
15	819,7	792,7
Medie per i conigli n° 5-9 12-15	515,4	456,1

Si vede come il consumo di O_2 sia circa quintuplicato in media (si hanno molte variazioni individuali, anche inerenti ai diversi stadi: vedere l'originale); e la formazione di CO_2 abbia tenuto il passo, restando se mai un po' indietro, il che esclude l'intervento di processi anaerobi più o meno mascherati. Dopo uccisi gli animali, furono studiati i processi deidrogenativi sui tessuti dei due organi, coi metodi consueti (dinitrobenzolo, bleu di metilene), trovando valori molto più alti per gli orecchi catramati che per i normali.

La Bori ha studiato colle stesse tecniche il comportamento dei padiglioni auricolari di conigli dopo l'iniezione di olio-rosso scarlatto fra pelle e cartilagine, in modo da ottenere il noto *fenomeno di Fischer*: l'elevazione dei processi respiratori occorre anche qui, ma meno spiccata e regolare che nel caso della catramatura, corrispondentemente alla minore estensione e durata delle proliferazioni epiteliali, che non tendono alla malignità. Si può vedere in alcuni di questi risultati una elevazione della respirazione corrispondente allo stato iniziale di una alterazione regressiva dei tessuti, secondo Druckrey succitato? Non mi pare probabile, perchè il fenomeno è di lunga durata, si ha anche in organi catramati da tempo ed in cui ogni fenomeno acuto era superato. Certo c'è una forte componente flogistica, atta anch'essa ad elevare gli scambi gassosi dell'organo; ma comunque l'avviamento istologicamente constatato della cancerogenesi non ha tolto nulla alla forte esaltazione dei processi respiratori. Come la pura glicolisi, anche questi non è detto che abbiano importanza *determinante* nella proliferazione neoplastica; solo probabilmente la sorreggono e la forniscono della necessaria energia per i processi di sintesi.

Un altro punto cui bisognerebbe dedicare maggiore attenzione per valutare il metabolismo neoplastico sarebbe quello che riguarda il paragone coi tessuti normali: purtroppo un gran numero di ricerche di biochimica dei tumori è stato fatto tenendo d'occhio confronti con organi normali diversi, per lo più quelli accessibili facilmente e più studiati: fegato, rene ecc. Ma non ha gran senso paragonare un evento metabolico in un tumore, per esempio, in un adenocarcinoma mammario od in un sarcoma del sottocutaneo (sperimentale o spontaneo), collo stesso evento nel fegato e nel rene.

ossia in organi che non hanno nulla a fare col tessuto d'origine del tumore e posseggono una loro specifica funzione e particolari impronte metaboliche. Pochissimi lavori sono stati fatti in questo campo confrontando tumore e tessuto normale d'origine: uno di questi si deve recentemente a Berenblum, Chain ed Heatley, i quali hanno studiato il metabolismo dell'epitelio cutaneo normale e quello dell'epitelio in trasformazione neoplastica (papilloma di Shope; cancri) nel coniglio, trovando che glicolisi e respirazione si comportano non molto diversamente nei vari casi e venendo così a confermare che nè un basso quoziente respiratorio (come altri aveva asserito), nè una netta glicolisi aerobia sono specifici per la vegetazione neoplastica benigna o maligna. Del resto alcuni tumori spontanei e sperimentali, sicuramente maligni, offrono alti valori della respirazione, secondo fu già accennato (Crabtree, 1929). Ultimamente Deotto ha studiato (1941) i sarcomi da benzopirené del ratto trovando che la respirazione (metodi gassometrici su sezioni) è ivi alta, dell'ordine di grandezza di quella del tessuto epatico; ed anzi negli esperimenti prolungati si mantiene assai più a lungo che nei tessuti normali; si hanno poi i valori elevati della glicolisi aerobia ed anaerobia ed i rapporti fra i vari atti metabolici ben noti dalle classiche osservazioni (valori positivi di U, ecc). Dunque in conclusione la proliferazione neoplastica non pare fornire alcun supporto alla concezione, secondo cui la glicolisi ed in genere un metabolismo a tipo anaerobio dovrebbero favorire e perfino provocare la moltiplicazione cellulare e la crescita in generale. Resta il fatto che molti tessuti in evidente proliferazione, gli embrionali ed i neoplastici in particolare, presentano bensì spesso, non sempre ed in ogni caso e non obbligatoriamente e non essi soli come privilegio speciale, una intensa glicolisi. Ma questa non è probabilmente che una misura adattativa secondaria messa in atto dalle cellule quando per ragioni intrinseche (lesione cellulare, fatti regressivi) oppure estrinseche (formazione di cumuli cellulari male irrigati nel corso di processi rigenerativi, specialmente in granulomi, anche e sopra tutto in tumori) è turbato il normale meccanismo respiratorio; e del resto, come si è visto, anche cellule e tessuti normali adulti ed altamente differenziati (tessuto nervoso, retina) presentano alti valori della glicolisi. Non è il caso di diffondersi qui sopra ai

diversi tipi di glicolisi, fosforica od afosforica, ossia con previa esterificazione del carboidrato mediante acido fosforico o no, a seconda dei tipi di tessuto.

La teoria ossibiotica della proliferazione cellulare e della crescita, già da me sostenuta per i tumori, può probabilmente allargarsi a tutti i fenomeni di crescita, anche normale. Intanto sia ricordato che l'embrione dei mammiferi cresce e si sviluppa con un metabolismo parzialmente anaerobio (Bumm). Abbiamo qui una prova della teoria anossibiotica? Non mi pare. Qui si afferma probabilmente un adattamento secondario a condizioni di imperfezione dell'apparato circolatorio e della fornitura di O_2 ; e la glicolisi è pur sempre un meccanismo metabolico suppletivo, cui i tessuti ricorrono per attingere l'energia necessaria in deficienza del meccanismo principale ossidativo. L'embrione cresce non perchè glicolizza e non è dalla glicolisi facilitato nella crescita, bensì cresce contentandosi della glicolisi meno redditizia energeticamente, perchè ha in fondo – non confrontato col mondo esterno e con scarse attività funzionali – fabbisogni energetici relativamente scarsi e deve adattarsi ad una limitata fornitura di O_2 .

Embrione e tumore sono paragonabili a certi parassiti, che riducono le prestazioni funzionali e si adattano a livelli di vita inferiori, il che giova loro come parassiti; così come probabilmente le cellule neoplastiche si avvantaggiano di un adattamento alla anaerobiosi in vista della scarsa irrigazione sanguigna ed imperfetta ossigenazione di molti tumori. Però anche i tumori che, come si è detto, possono pure respirare più o meno pienamente, risentono spesso con aumento della velocità di crescita di una aumentata fornitura di sangue e di O_2 : la scuola di Morpurgo ha dimostrato che un tumore impiantato in un rene iperemico per ipertrofia compensatoria (da nefrectomia controlaterale) cresce con aumentata velocità; mentre le condizioni di anemia rallentano la crescita. Leinarti ha trovato che le proliferazioni da catrame nel coniglio si svolgono più rigogliose nel padiglione auricolare iperemico per taglio del simpatico cervicale. D'altra parte l'esperienza dei chirurghi (Tansini) dimostra che la legatura di arterie importanti, riducendo l'apporto sanguigno, rallenta la crescita tumorale. Insomma il tumore risente delle modificazioni in più od in meno dell'afflusso sanguigno

e della fornitura di O_2 in modo che non corrisponde davvero ai presupposti di una teoria anossibiotica della crescita.

Ma altre prove, riguardanti altre forme di crescita, si hanno della concezione ossibiotica della crescita da me sostenuta:

Le osservazioni di Lieben, Fürth e Lieben e Getreuer sui lieviti: questi, agitati in presenza di O_2 , ossidano rapidamente ossiacidi ed aldeidi ed intensificano fortemente i processi di sintesi (aumento del peso secco); ossia l'energia impiegata nella combustione delle dette sostanze ternarie attiva le sintesi proteiche a partire dagli aminoacidi.

Nelle piante superiori Mothes ha trovato che l'accesso di O_2 favorisce le sintesi proteiche; e certi *regolatori*, allo stato ossidato, eccitano le sintesi, mentre allo stato ridotto attivano le idrolisi. La misura della respirazione può servire come espressione della crescita di substrati vegetali (Chesley).

La fecondazione dell'uovo di riccio di mare è notoriamente seguita da un forte aumento dei processi respiratori (Warburg): differenziazione e segmentazione abbisognano di un regolare afflusso di O_2 . L'aumento della tensione parziale di O_2 pare fino ad un certo punto accelerare lo sviluppo (Drastich). Fra i molti lavori che studiano l'importanza della respirazione per lo sviluppo ricorderemo sopra tutto quelli di Spirito su anfibi e petromizonti: fra gli anfibi questo A. distingue alcune specie che non si sviluppano affatto (neurulazione) in anaerobiosi ed altre che possono sorpassare il periodo anossibiotico compiendo la normale evoluzione. Ora fra questi ultimi anfibi alcuni devono questa resistenza alla anaerobiosi, al possesso di *riserve ossidanti* (*Bufo*); altri invece (*Discoglossus*) alla possibilità di ricorrere largamente a fenomeni di glicolisi e di eliminare largamente l'acido lattico altrimenti tossico. Spirito discute acutamente il significato di questi fatti anche in rapporto ai noti reperti nei tumori e nelle culture *in vitro*; e distingue il caso del *Discoglossus*, che la glicolisi presenta solo in anaerobiosi, da quello dei tumori, che presentano spesso glicolisi anche in aerobiosi, avendo per così dire una doppia assicurazione metabolica in quanto atti a sfruttare più o meno i diversi processi fornitori di energia. Comunque mi pare che le conclusioni di questo A. siano sostanzialmente favorevoli al concetto che la respirazione, variamente assi-

curata (anche in certe specie ed in certi stadi mediante riserve ossidanti), è il principale processo che fornisce l'energia durante lo sviluppo o crescita con differenziazione; la glicolisi restando sempre in seconda linea e solo in alcune specie potendo intervenire come meccanismo sussidiario. Sono poi interessanti le ricerche di Deotto (1939), che ha saggiato alcuni colori della serie della tiazina e fenazina (tionina, piocianina), noti come eccitanti di alcune fasi del metabolismo respiratorio ed inibitori della glicolisi aerobia (Dickens), sullo sviluppo delle uova fecondate di un echinoderma (*Paracentrotus lividus*): è stata osservata una netta accelerazione dello sviluppo, in particolare il più pronto raggiungimento degli stadi di gastrula o di pluteo, per azione di quelle sostanze, veri catalizzatori respiratori.

Sui processi rigenerativi il largo afflusso di O_2 ha, per vecchie e nuove osservazioni, un'azione favorevole: ciò fu constatato su animali inferiori come su mammiferi (azione favorevole della iperemia sulla rigenerazione in vecchie esperienze di Morpurgo). Non voglio ricordare qui, rimandando per il resto alla mia pubblicazione riassuntiva (1940), che le osservazioni di Deotto (1939) sulla rigenerazione di celenterati (*Obelia*, *Tabularia*), la quale pure è favorita nettamente dalle surriferite sostanze coloranti catalizzanti la respirazione.

Lo studio delle culture *in vitro* dei tessuti dei metazoi porta pure parecchi appoggi: secondo Laser le culture di fibroblasti embrionali di pollo crescerebbero bensì assai largamente in anaerobiosi; Lipmann invece riduce molto questa affermazione, in anaerobiosi non è possibile che una crescita limitata che presto si arresta, e considera come inverosimile che la glicolisi sia la reazione specifica della crescita. Rimandando per particolari ad una revisione dell'argomento in un lavoro recentissimo della Knake, può dirsi in riassunto che la anaerobiosi non è di certo favorevole alla proliferazione cellulare *in vitro*, se anche pare risultare che la glicolisi può in queste condizioni sperimentali essere utilizzata dalle cellule. Del resto si può avere in culture di cellule embrionali normali una glicolisi aerobia considerevole; come può mancare in culture da tumori; ed è anche affermato che culture di tumori sopportano la completa esclusione di O_2 peggio di quelle di tessuti normali (mag-

gior formazione di acido lattico che avvelena?). Posso citare qui i lavori della Beltrami (1938) e di Soresina, che hanno studiato l'azione delle suddette sostanze coloranti catalizzanti la respirazione (rispettivamente tionina e piocianina) su culture da tessuti embrionali di pollo, dimostrando una assai netta azione accelerante per dosi adatte, non tossiche. Dunque anche sugli esplantati è di regola favorevole alla crescita ciò che eccita la respirazione. A proposito della tionina e della piocianina sia ricordato che queste sostanze coloranti, secondo Piemonte e secondo la Beltrami (1939), esplicano anche una azione favorevole sulla proliferazione atipica e sulla cancerogenesi da benzopirene nel topo: la piocianina soprattutto secondo le nostre osservazioni (Beltrami, 1939) fungerebbe come un vero agente co-cancerogeno sulla pelle del topolino, accelerando e accentuando la formazione del cancro da benzopirene. Si torna così alla considerazione della crescita neoplastica da cui siamo partiti; per concludere colla affermazione del prevalente intervento della respirazione, ossia del metabolismo aerobio, là dove si richiede una buona fornitura energetica per processi di sintesi intensa su modello normale (sviluppo embrionale, rigenerazione) o anormale (tumore); non negandosi l'adozione del processo energeticamente meno redditizio e strutturalmente meno esigente della glicolisi o eventualmente di altri processi anaerobi meno noti in certi casi, come misura d'urgenza, suppletiva, adattativa e provvisoria. In fondo si esprime qui la legge dell'adattabilità funzionale della sostanza vivente e di quella che potremmo chiamare doppia o molteplice assicurazione. La crescita neoplastica non differisce molto dai processi fisiologici di crescita da questo punto di vista: non sono le reazioni fornitrici di energia per la sintesi sfrenata che la caratterizzano, ma il processo stesso delle sintesi, che conduce a costruzione di un materiale cellulare funzionalmente minorato, meno differenziato e non inquadrato nelle leggi di correlazione organica.

346710

BIBLIOGRAFIA

LE REAZIONI
FORNITRICI DI
ENERGIA ECC.

- BELTRAMI, « Tumori », 24, 205 (1958); « Tumori », 26, 41 (1940).
 BERENBLUM, CHAIN e HEATLEY, « Amer. Journ. of cancer », 38, 567 (1940).
 BIERICH, « Acta, Unio intern. contra cancerum », I, 291 (1956).
 BORI, « Tumori », 22, 223 (1956).
 BORSOOK e HUFFMAN, nel trattato: *C. L. A. Schmidt*, pag. 825.
 BROCK, « Arch. f. exp. Zellforsch. », 22, 389 (1959).
 BROCK, DRUCKREY ed HERKEN, « Nannyn-Schmiedebergs Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. », 188, 456 e 451 (1938).
 BUMM, « Deutsche med. Woch. », 1954, II (1175).
 CASELLI, « Tumori », 27, 161 (1941).
 CHESLEY, « Journ. of cell. a. comp. physiol. », 6, 69 (1955).
 CIARANFI, « Amer. Journ. of cancer », 32, 561 (1958); « Arch. Scienze biol. », 26, 8 (1940).
 CRABTREE, « Biochem. Journ. », 22, 1289 (1928); 23, 556 (1929).
 DEOTTO, « Tumori », 22, 77 (1956); 27, 1 (1941); « Boll. Soc. Ital. biol. sper. », 14, 527, (1959); « Public. Staz. zool. Napoli », 17, 206 (1959).
 DICKENS, « Biochem. Journ. », 30, 1064 (1956).
 DRASTICH, « Compt.-Rend. Soc. de Biol. », 97, 1755 (1927).
 DRUCKREY, « Naunyn-Schmiedebergs Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. », 180, 231 (1956); « Tumori », 22, 345, (1956).
 FISCHER A., « Protoplasma », 14, H. 3 (1951).
 FISCHER A. e PARKER, « Brit. Journ. of exper. Pathol. », 10, 512, (1929).
 FÜRTH e LIEBEN, « Biochem. Zeitschr. », 128, 144 (1922); 152, 165 (1922).
 KISCH, « Biochem. Zeitschr. », 253, 379, (1952).
 KNARE, « Zeitschr. f. Krebsforsch. », 52, 269 (1942).
 LASER, « Biochem. Zeitschr. », 264, 72 (1955).
 LEINATI, « Boll. Soc. med. chir. di Pavia », 48, n. 5, 1955.
 LIEBEN, « Biochem. Zeitschr. », 132, 180 (1922).
 LIEBEN e GETREUER, « Biochem. Zeitschr. », 269, 69 (1954).
 LIPMANN, « Biochem. Zeitschr. », 261, 157, (1955).
 MORPERGO, « Arch. ital. de biologie », 15, 342 (1890); « Verhandl. d. deutsche pathol. Ges. », 26, 292 (1951).
 MOTHES, « Naturwissensch. », 20, 102 (1952).
 PENTIMALLI, « Zeitschr. f. Krebsforsch. », 25, 347 (1927).
 PIEMONTE, « Tumori », 24, 211 (1958).
 RONDONI, « Cancro », 4, 205, (1953); « Erg. d. Bakt. Immun. », 25, 1 (1940).
 RONDONI e POZZI, « H. S. Zeitschr. f. phys. Chem. », 219, 22 (1955).
 SCHMIDT C. L. A., *Chemistry of the amino acids and proteins*, Baltimore, Ch. C. Thomas Springfield, 1958.
 SPIRITO, « Arch. Scienze biol. », 25, 185 e 517 (1957); *Ricerche di morfologia*, 1958; « Atti R. Accad. d'Italia », 11, 259 (1940).
 TANSINI, « Riforma med. », 46, 1899 (1950).
 WARBURG, *Ueber den Stoffwechsel der Tumoren*, J. Springer, Berlin, 1926.

RIASSUNTO

Stabilito che i processi di sintesi proteica esigono apporto di energia, viene discusso quali siano le reazioni che, accoppiate colle sintesi, possono fornire questa energia. Sono illustrate la glicolisi e la respirazione. Molti argomenti fanno ritenere che non le reazioni anaerobie a tipo fermentativo (glicolisi), ma la ossidazione completa dei carboidrati ed altri substrati (respirazione) rappresenti la reazione fornitrice di energia nei processi di crescita normale e patologica. In particolare è commentata la concezione della così detta glicolisi aerobia, la quale non è specifica per i tumori maligni, ma si ha anche in tessuti normali ed in diversi tessuti patologici. Sono riportate le ricerche della scuola dell'A. (sul metabolismo del padiglione auricolare catramato del coniglio, sulla rigenerazione di idrozoi sotto l'influenza di catalizzatori della respirazione, sullo sviluppo di culture *in vitro* di tessuti embrionali in presenza dei detti catalizzatori ecc.) che parlano a favore della *teoria ossibiotica* della crescita.

97857

Esemplare fuori commercio per
la distribuzione agli effetti di
legge.

