ATTI

DELLA

REALE ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI

ANNO CCCXVII.

1920

SERIE QUINTA

RENDICONTI

Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali.

VOLUME XXIX.

2° SEMESTRE.

ROMA

TIPOGRAFIA DELLA R. ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI

PROPRIETÀ DEL DOTT. PIO BEFANI

1920

Fisiologia. — *Una nuova ipotesi sul significato fisiologico delle protamine e degli istoni rispetto al ricambio nucleare* [1]. Nota di A. CLEMENTI, presentata dal Corrisp. S. BAGLIONI.

Il problema, che si riferisce al meccanismo grazie al quale durante il ricambio nucleare ha luogo nella cellula animale la genesi o la rigenerazione sintetica del costituente più caratteristico del nucleo rappresentato dall'acido nucleinico, costituisce uno dei problemi fondamentali della fisiologia rimasti ancora insoluti.

La grande scarsezza di ricerche non solo sperimentali, ma anche critiche, su questo problema di capitale importanza per tutte le scienze biologiche, mi induce a illustrarlo da un punto di vista nuovo, finora trascurato dagli studiosi, e più propriamente da quello che si riferisce alla possibilità dell'esistenza di rapporti biochimici tra protamine e istoni da una parte e sintesi dell'acido nucleinico dall'altra.

La costituzione chimica dell'acido nucleinico, che fu chiarita dalle classiche ricerche di Kossel, di Levene, di Steudel e di numerosi altri autori, ci permette di affermare che dal punto di vista fisiologico il problema della sintesi dell'acido nucleinico si confonde col problema della sintesi dell'anello purinico e dell'anello pirimidinico.

Dalle ricerche di embriochimica eseguite da Tichomiroff (1885), da Kossel (1886), da Levene (1906), da Lafayette, Mendel e Leawenworth (1908), da Plimmer e Scott (1908), risulta dimostrato, che durante lo sviluppo dell'uovo sia dei vertebrati, sia degli invertebrati, ha luogo un aumento dei costituenti nell'acido nucleinico (basi puriniche e fosforo) e cioè ha luogo la sintesi di nuovo acido nucleinico dal materiale azotato non purinico presente nell'uovo stesso al principio dello sviluppo. Un solo autore, il Masing (1910), espresse un'opinione contraria a questa tesi; ma un'analisi critica delle ricerche condotte da questo autore dimostra come la sua affermazione non sia giustificata dai dati di fatto da lui stesso stabiliti. La capacità di compiere la sintesi dell'acido nucleinico da materiale non purinico risulta dimostrata, anche per l'organismo dei mammiferi nella vita extra-uterina, dalle ricerche di Burian e Schur (1897), e da quelle di Osborne e Mendel (1912).

La possibilità che nell'organismo animale le proteine partecipino alla *sintesi dell'anello purinico o dell'anello pirimidinico* non con i loro prodotti

(1) Lavoro eseguito nell'Istituto di Fisiologia della R. Università di Roma.

azotati ultimi di degradazione catabolica (come è il caso della sintesi dell'acido urico nel fegato dei sauropsidi, che rappresenta un fenomeno biologico di sintesi protettiva in rapporto col catabolismo), ma anche più direttamente con *aggruppamenti atomici* preformati in alcune delle loro pietre di costruzione, come ad esempio *nell'arginina* e *nell'istidina*, rappresenta il problema che noi vogliamo qui prendere in speciale considerazione.

La possibilità di rapporti biochimici tra istidina e anello purinico è intuitiva, poichè sia nell'istidina sia nell'anello purinico, è presente il nucleo imidazolico, essendo l'istidina, secondo quanto risulta dalle ricerche di Knoop e Windaus e di Pauli, un acido α-amino-β-imid-azol-propionico.

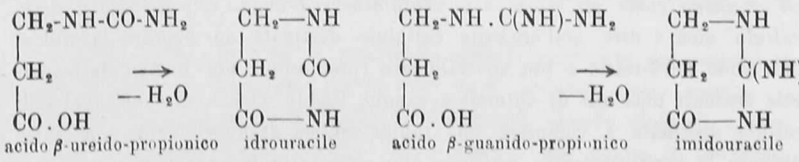
Meno intuitive e più complicate sono le *possibilità logiche di rapporti biochimici tra la molecola dell'arginina e l'anello purinico e pirimidinico* per cui si spiega come esse siano finora sfuggite all'attenzione dei ricercatori.

La prima e più semplice possibilità chimica di siffatti rapporti si può trovare nella presenza del radicale guanidinico nella molecola dell'arginina, la quale, come dimostrarono Schulze e Winterstein, è un acido α-amino-δ-guanido-valerianico $C\begin{cases} NH_2 \\ NH \\ NH\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH\ CO.OH \end{cases}$ (con NH_2 e CH in NH). Poichè il radicale ureico fa parte dell'anello purinico, è evidente l'importanza della trasformazione del radicale guanidinico in radicale ureico, che avviene nell'organismo dei vertebrati per opera di un fermento specifico deguanidizzante come risulta dimostrato dalla cosiddetta « *legge dell'arginasi* » da noi messa in evidenza nel 1913-14.

Una seconda possibilità è rappresentata dalla derivazione *dell'anello pirimidinico dalla molecola dell'arginina*: tale possibilità logica è avvalorata da alcuni dati di fatto di carattere sperimentale; infatti, per trattamento con permanganato potassico, Kutscher ottenne dall'arginina l'acido γ-guanido-butirrico, dal quale, per successiva analoga ossidazione, può derivare l'acido β-guanido-propionico; e da questo può derivare l'imido-uracile per un processo simile a quello per cui dall'acido β-ureido-propionico deriva l'idrouracile e dalla creatina si genera nell'organismo la creatinina:

$$\begin{array}{l} CH_2\text{-}NH\text{-}CO\text{-}NH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CO.OH \end{array} \xrightarrow[-H_2O]{} \begin{array}{l} CH_2\text{—}NH \\ |\quad\ \ | \\ CH_2\quad CO \\ |\quad\ \ | \\ CO\text{—}NH \end{array} \qquad \begin{array}{l} CH_2\text{-}NH.C(NH)\text{-}NH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CO.OH \end{array} \xrightarrow[-H_2O]{} \begin{array}{l} CH_2\text{—}NH \\ |\quad\ \ | \\ CH_2\quad C(NH) \\ |\quad\ \ | \\ CO\text{—}NH \end{array}$$

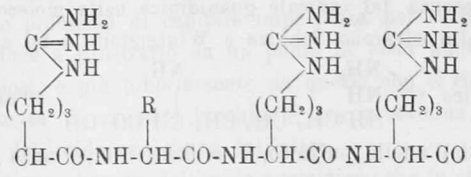
acido β-ureido-propionico — idrouracile — acido β-guanido-propionico — imidouracile



Le ricerche fisiologiche tendenti a dimostrare la genesi dell'anello purinico dall'istidina e dall'arginina nell'organismo animale hanno dato risultati negativi per quanto riguarda la prima (Abderhalden, Einbeck, Schmied), mentre, per quanto riguarda la seconda, ricerche recentissime di Akroid

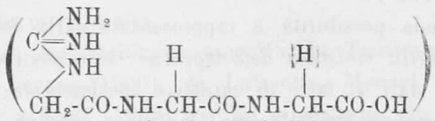
e Hopkins (1916) hanno portato a importanti risultati positivi; questi autori, alimentando dei ratti con caseina idrolizzata da cui allontanavano l'arginina e l'istidina col metodo di Kossel e Kutscher, osservavano una rapida caduta del peso dei ratti in accrescimento, la quale cessava quando si aggiungevano all'alimento i due diamino-acidi mancanti e constatarono anche una diminuzione della quantità di allantoina eliminata con le urine quando l'arginina e l'istidina mancavano nell'alimento; in base a tali risultati questi due autori ammettono che *l'arginina e l'istidina stanno in rapporto intimo con il ricambio purinico dell'organismo.*

Dalle ricerche di Kossel e della sua scuola risulta, che le protamine differiscono dalle altre proteine per la grande elevatezza del loro contenuto percentuale in arginina rispetto alla percentuale degli altri amino-acidi presenti e propriamente sarebbero presenti, per ogni molecola di un mono-amino-acido, due molecole di arginina secondo il seguente schema:



A favore di tale concezione circa la costituzione delle protamine, starebbe la possibilità, da noi recentemente dimostrata, di ottenere per sintesi i

guanido-polipeptidi



guanido-glicil-glicil-glicina

Risulta anche dalle ricerche di Kossel che gli istoni, insieme colle protamine, rappresentano le proteine più ricche in arginina finora conosciute.

È da rilevare, dal punto di vista biologico, che *proteine così ricche in arginina come gli istoni e le protamine si trovano solo nel nucleo della cellula*, cioè a dire nell'organite cellulare destinato ad operare la sintesi dell'acido nucleinico, e più specialmente (protamine) nel nucleo delle cellule sessuali maschili di animali a sangue freddo, cioè a dire nel nucleo di cellule destinate a compiere una rapida sintesi di nuovo acido nucleinico durante la moltiplicazione cellulare che segue alla fecondazione.

Miescher e Bang trovarono che gli spermatozoi dei pesci contengono nel loro nucleo prima della maturazione gli istoni al posto delle protamine, le quali si sostituiscono ai primi in seguito al processo di maturazione.

Anche Abderhalden, nei preparati di protamine dei testicoli di salmone

sacrificati ai primi di ottobre, trovò un contenuto del 40 % di basi esoniche, mentre nei preparati ottenuti più tardi trovò il 60 % di basi esoniche.

Noi crediamo quindi che, in base ai dati di fatto suesposti riferentisi alla sintesi dell'acido nucleinico, alla costituzione chimica delle protamine e degli istoni e al valore nutritivo dell'arginina, sia perfettamente giustificata una nuova ipotesi sul significato fisiologico delle protamine e degli istoni, secondo la quale *le protamine* e *gli istoni* compiono nel nucleo cellulare non solo una funzione statica in rapporto al loro carattere basico, ma anche una *funzione dinamica in istretto rapporto colla loro costituzione chimica* e, propriamente, *grazie al loro alto contenuto in arginina, la funzione di sostanze di riserva immediata per la genesi delle basi pirimidiniche e delle basi puriniche necessarie alla sintesi di nuovo acido nucleinico durante la moltiplicazione cellulare o alla rigenerazione sintetica dell'acido nucleinico che si degrada durante il normale metabolismo nucleocellulare.*

La nuova ipotesi, che qui formuliamo quale ipotesi di lavoro, orientando in una nuova direzione le indagini sul ricambio materiale del nucleo della cellula e facendo assodare nuovi fatti, potrà contribuire a diradare le tenebre che ancora avvolgono un fenomeno di importanza fondamentale per le discipline biologiche e mediche quale è quello della genesi dell'acido nucleinico nell'organismo animale.

PERSONALE ACCADEMICO

Il Presidente Volterra presenta alla Classe il Socio straniero Marchal che assiste alla seduta, ed al quale, a nome dei Colleghi, dà il benvenuto.

Ringrazia poscia i Socî per l'alta carica alla quale, con la Vicepresidenza dell'Accademia, vollero chiamarlo, e cui si ripromette di dedicare tutte le sue cure per il bene e per il progresso del sodalizio lincèo. Ricorda i benemeriti accademici che lo precedettero alla Presidenza, e manda un reverente saluto a S. M. il Re, Presidente onorario dell'Accademia; come pure saluta il Vicepresidente uscente prof. Ròiti e, in occasione della celebrazione della Vittoria, i due Socî onorari Diaz e Thaon di Revel benemeriti della patria.

Il Presidente fa poscia cenno delle difficili condizioni economiche in cui si trova l'Accademia, che a causa del costo eccessivo della stampa, si vede costretta a limitare le proprie pubblicazioni. Questo stato di cose si è fatto e si va facendo, in Italia e fuori, sempre più grave, in particolar modo per le pubblicazioni di carattere scientifico; e alle angustie dell'ora presente, l'Accademia deve aggiungere riduzioni e rinuncie che colpiscono quelle scienze le quali sono fonti del progresso e del benessere umano! È quindi dovere dello Stato, osserva il sen. Volterra, sopperire a questi