

2) to samo da się powiedzieć o wiązaniu dopełniacza i o precypitacji;

3) odczyn fagocyтарny, mając charakter humoralny (opsoniny) i komórkowy (fagocyty) występuje wyraźnie w pierwszym i drugim stadium zakażenia, a także w trzecim, gdzie głównie ogranicza się do akcji komórkowej;

4) czy możemy oprzeć się w rozpoznawaniu brucellozy, wyłącznie na odczynie Burneta. Absolutnie nie, bowiem w okresie pierwszym jest go brak. W okresie drugim wypada często wątpliwie. Formując określenie oceny dodatniego odczynu Burneta, musimy też podobnie jak w ocenie odczynu Wrighta i pozostałych odczynów serologicznych, myśleć dynamicznie, a nie statycznie. Z dynamiki serologicznej i premunicyjnej zakażenia brucellą wynika jasno, że odczyn Burneta można precyzować tylko w trzecim stadium, brucellozy.

* * *

Powyższe rozważania pozwalają zająć następujące stanowisko jeśli chodzi o wytyczne rozpoznawania laboratoryjnego brucellozy u ludzi i zwierząt.

1. Nie można rozpoznawać brucellozy na podstawie oderwanego fragmentu. Jedynie rekonstrukcja kompleksu badań epidemiologicznych, klinicznych, hematologicznych, serologicznych, bakteriologicznych, alergicznych i biologicznych, — może stanowić podstawę do rozpoznawania brucellozy.

2. U mężczyzny należy zatem wykonać, po przeprowadzeniu badania epidemiologicznego i klinicznego:

a) badanie hematologiczne,

b) powtarzaną hemokulturę (w razie wystąpienia zapalenia jąder również spermokulturę),

c) odczyn Wrighta. Jeśli wypadnie on wątpliwie lub ujemnie, a podejrzenie brucellozy jest, należy wykonać odczyn Bordet-Gengou i precypitację. Zaleca się również określenie indeksu fagocyтарnego,

d) jeśli wystąpią objawy zapalenia jąder, należy wykonać ze spermą aglutynację, wiązanie dopełniacza i szczepienie świnki w tych wypadkach, w których inne odczyny zawodzą.

e) odczynu alergicznoskórnego Burneta.

3. U kobiety wykonujemy również badania powyższe (za wyjątkiem badania spermy) natomiast badania jeszcze bakteriologicznie, serologicznie i biologicznie siarę i mleko.

4. Jest wskazane, aby stworzyć jeden ośrodek rozpoznawczy, który by zajmował się w ogóle problematyką zoonoz, a w szczególności brucellozą. Taki ośrodek miałby za zadanie ujednostajnić metodykę rozpoznawczą w tym zakresie filii Państwowego Zakładu Higieny i produkować z nami komponenty serologiczne.

5. U buhaja w każdym wypadku, a zwłaszcza u reproduktora używanego do sztucznej inseminacji, należy obowiązkowo przeprowadzać takie badania jak u mężczyzny.

6. U krowy w wypadkach badania indywidualnego, krowy importowane, rasowe wzgl. krowy dostarczające mleka dla niemowląt należy przeprowadzać takie badanie, jak u kobiety.

7. Natomiast w badaniu masowym bydła, świń i owiec, należy opierać się na odczynie Wrighta i odczynie Burneta. Odczyn Wrighta w wypadkach wątpliwych należy uzupełniać odczynem Bordet-Gengou.

8. Wszystkie odczyny winny być dokładnie standaryzowane.

Wszystkie komponenty winny być produkowane w jednym ośrodku i dokładnie sprawdzane. Stwierdziliśmy, że do wiązania dopełniacza nadaje się dobrze, może lepiej od innych antygenów, antygen P.S., do odczynu precypitacyjnego — precypitynogen P.S., do odczynu Burneta — brucellina P.S., antygeny otrzymane przez nas.

Metodyka opisana jest w pracy zawartej w tomie IV Sekcja DD rok 1949, str. 315. Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowskiej.

Z Zakładu Chemii Ogólnej i Fizjologicznej Wydziału Wet. Uniwersytetu Warszawskiego,

Kierownik: Z-ca Prof. Doc. dr STEFAN NYREK

STEFAN NYREK

Chemia biotyków

The chemistry of the Biotics

Wyniki epokowych badań Fleminga nad *Penicillium notatum* zwróciły szczególną uwagę bakteriologów i biochemików na grupę ciał, zwanych antybiotykami. Nazwą tą określamy substancje, produkowane przez pewne grupy drobnoustrojów, a specyficznie szkodliwe dla innych.

Antybiotyki są zaliczone do drobnocząsteczkowych związków organicznych. Najistotniejszą

cechą tych substancji jest selektywne i oligodynamiczne działanie — działanie w roztworach niezmiernie rozcieńczonych. Z chwilą otrzymania syntetycznych antybiotyków zginęła granica między nimi, a środkami chemoterapeutycznymi. Fildes i Woods już dawno wcześniej przed zwróceniem uwagi na zjawiska symbiozy lub antybiozy drobnoustrojowej wyrazili przypuszczenie, że życie lub śmierć

bakterii, między innymi, zależy od obecności i wzajemnego stosunku stężeń ciał aktywujących i paraliżujących wzrost drobnoustrojów. Prace tych autorów zainteresowały ogół badaczy grupą związków chemicznych, posiadających zdolność aktywowania życia drobnoustrojów. Substancje te zaliczono do tzw. podstawowych produktów przemiany materii „essential metabolites”, a Anderson i inni badacze anglosascy proponują dla nich nazwę „biotyków”. W interpretacji biochemicznej antybiotyk jest narzędziem antybiozy drobnoustrojowej, biotyk zaś jest aktywatorem życia i często produktem symbiozy. Ponieważ i antybiotyki i biotyki wykazują swe działanie w roztworach niezmiernie rozcieńczonych, wyrażono przypuszczenie, że wchodzi one w reakcje chemiczne według prawa działania mas z ciałami, które występują także w niewielkim stężeniu i w tym wypadku uwagę zwrócono przede wszystkim na enzymy. Niektóre drobnoustroje mogą samodzielnie syntetyzować skomplikowaną cząsteczkę enzymu z prostych produktów nieograniczonych; zdolności syntetyzujące innych są tak ograniczone, że nie mogą rozwijać się na zwykłych podłożach. Wymagają one dodatku tych ciał, których same nie mogą wytwarzać i tu wracamy do zagadnienia biotyków. Pasteur i Liebig, zdaje się, pierwsi wyrazili przypuszczenie, że drobnoustroje celem prawidłowego rozwoju wymagają dodatku minimalnych ilości pewnych związków organicznych. Wilders już w roku 1901 doniósł o bodźcowym działaniu wyciągów drożdżowych na wzrost pewnych gatunków bakteryjnych. Czynniki ten początkowo nosił ogólną nazwę „biosu”. Z czasem, zależnie od pochodzenia, własności fizyko-chemicznych, zdolności aktywujących, wyróżniono cały szereg tych czynników i biosy oznaczono cyframi rzymskimi, podobnie jak witaminy dużymi literami alfabetu. W tym stadium badań operowano wyciągami mniej lub więcej stężonymi, ale nie znano ani struktury, ani własności chemicznych ciał czynnych. Dopiero zdobycze z zakresu mikroanalizy chemicznej, chromatografii adsorbcyjnej i analizy widmowej, z tak wielkim powodzeniem stosowane w biochemii, ułatwiły wyosobnienie ciał biologicznie czynnych i określenie ich budowy chemicznej. W ciągu ostatniego dziesięciolecia wyodrębniono cały szereg związków, wykazujących bodźcове działanie na wzrost bakterii. Niektóre z tych ciał były już dawniej znane jako witaminy ustrojów zwierzęcych. Do takich należy zaliczyć: aneurynę, ryboflawinę, kwas nikotynowy, biotyne. Zainteresowania innymi zjawiały się dopiero po dłuższej obserwacji procesów przemiany materii drobnoustrojowej. Tu należy wymienić l-leucynę, beta-alaninę, adeninę, pirydoksynę, uracyl, tyminę, hematynę, kwas pimelinowy, kwas pantotenowy, kwas para-amino-benzoesowy (PAB), mezoinozytol i kwas pteroylglutaminowy, zwany inaczej kwasem listnym, albo folowym.

Lista biotyków jest dosyć duża i szybko wzrasta. Roczne sprawozdania biochemiczne donoszą o wykryciu coraz to nowych związków biotycznie czynnych pochodzenia naturalnego lub syntetycznego. Dziś, ponieważ znamy już strukturę chemiczną tych ciał, możemy przeprowadzić próbę systematyki opartej na podstawie struktury chemicznej cząsteczki biotyku. Przy przeglądzie budowy chemicznej ciał biotycznie czynnych uderza duża ilość związków, zawierających w swej cząsteczce azot, ale istnieją także ciała bezazotowe. Poniżej proponuję podział biotyków na następujące grupy:

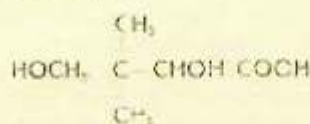
- I. Biotyki bezazotowe,
- II. Biotyki zawierające azot aminowy,
- III. Biotyki zawierające azot iminowy związany w pierścieniach heterocyklicznych.

Najbardziej liczna jest grupa ostatnia, najskromniej ilościowo jest reprezentowana grupa pierwsza.

Grupa I. biotyki bezazotowe.

Do tej grupy można zaliczyć kwas pimelinowy, kwas dwuoksy-dwumetylomastłowy i mezoinozytol.

$[CH_2]_6(COOH)_2$, kwas pimelinowy, podobnie jak szczawiowy lub bursztynowy, zawiera dwie grupy karboksylowe i pięć metylenowych. Własności biotyczne tego związku wykazano przy hodowaniu *Corynebacterium diptheriae* na pożywkach syntetycznych. Jego optymalne stężenie wyraża się wartością 0,01 gamma na 1 ml. (gamma = 1/1.000.000 grama). Jednak i daleko mniejsze stężenie wywiera już wpływ bodźcowy. Istnieje przypuszczenie, że kwas pimelinowy jest produktem wyjściowym przy syntezie złożonego pierścienia biotyliny. Znalczono go w produktach rozpadu destiobiotyny (patrz niżej).



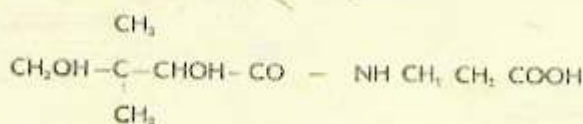
Kwas β -dwumetylo- α - γ -dwohydroksymastłowy jest podstawowym składnikiem kwasu pantotenowego. Ryan, badając *Clostridium septicum*, stwierdził, że istnieją drobnoustroje, które mogą samodzielnie produkować kwas pantotenowy, po uprzednim dostarczeniu im kwasu β -dwumetylowego- α - γ -dwohydroksymastłowego. Inne drobnoustroje pozbawione są tych zdolności syntetyzujących i wymagają dodatku gotowego kwasu pantotenowego.

$C_6H_6(OH)_6$ Mezoinozytol jest heksahydro-cykloheksanem. Znany od dawna pod nazwą biosu I. Jego ester fosforowy, zwany fityną odgrywa poważną rolę w świecie roślinnym i zwierzęcym. Silny środek owadobójczy, tak zwany gameksan $C_6H_6Cl_6$ posiada prawdopodobnie antagonistyczne działanie wzglę-

dem mezoinozytolu lub jego izomeru występującego w ustroju owadów. W świecie drobnoustrojów mezoinozytol jest czynnikiem wzrostu dla drożdżaków. Jego stężenie aktywne jest stosunkowo wysokie i wyraża się w miligramach na mililitr, gdy dla innych biotyków w ułamkach gamma.

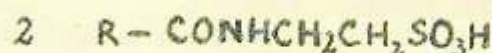
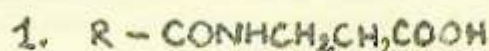
Grupa II. Biotyki zawierające azot aminowy.

Do tej grupy zaliczamy beta-alaninę, l-leucynę, glutaminę, kwas paraminobenzoowy oraz cholinę. $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ - β -Alanina jest kwasem β -amino-propionowym i jest zaliczana do rzadko spotykanych aminokwasów. Ogólnie należy stwierdzić, że aminokwasy występujące w biotykach lub antybiotykach z reguły różnią się izomerią optyczną lub innymi szczegółami budowy cząsteczki od aminokwasów wchodzących w skład zwykłych struktur białkowych. W tych ostatnich spotykamy tak zwane alfa-aminokwasy. W beta-alaninie grupa aminowa znajduje się przy węglu krańcowym. Beta-alanina jest niezbędna dla wzrostu drożdżaków i zarazków dżifterii na podłożach syntetycznych. W stężeniu γ /ml utrwala swe działanie biotyczne, a dla niektórych gatunków już jest czynna w stężeniu 1/12.000.000. Roztwory alfa-alaniny nie wykazują biotycznego działania. Dodatek dwu lub wielo-karboksylowych kwasów łańcuchowych, takich jak kwas malonowy, winowy, bursztynowy, cytrynowy lub glutaminowy zwiększa 10-krotnie działanie beta-alaniny. Możliwe, że beta-alanina stanowi dla drobnoustrojów jedynie produkt wyjściowy niezbędny dla syntezy bardziej złożonego biotyku. W zeszłym roku na kongresie chemii w Londynie A. Cohen doniósł o otrzymaniu syntetycznej pirydoksyny (wit. B₆) z estru metylowego N-benzylo-alaniny i estru dwumetylowego kwasu hydro-metylo-bursztynowego. Dla ścisłości należy dodać, że Cohen operował pochodną L-alaniny. Jednak i taka synteza wyjaśnia istotę współdziałania między alaniną, a kwasami dwukarbonowymi. Niektóre gatunki drożdży są zdolne wytwarzać β -alaninę z winianu amonu i glukozy. Ciekawe, że β -fenol β -alanina, kwas β -aminomasłowy, kwas β -amino-walerianowy, ϵ -amino-kapronowy wywierają podobne działanie biotyczne. β -alanina jest częścią składową kwasu pantotenowego, jednego z ważniejszych biotyków.



Kwas pantotenowy powstaje na skutek peptydowego połączenia β alaniny i kwasu $\beta\beta$ dwumetylo- α - γ -dwohydroksy masłowego. Związek ten wyosobniono z drożdży, ryżu, mleka i jaj. Poza tym stwierdzono jego występowanie w bakteriach, pleśniach, tkankach

roślinnych i zwierzęcych. Rozpowszechnienie tego związku zdecydowało o jego nazwie. Kuh n otrzymał kwas pantotenowy syntetyczny. Przed poznaniem struktury chemicznej i własności biotycznych tego związku opisano go już w fizjologii pod nazwą czynnika przeczyszczającego, lub czynnika przeciw pelagrze u kur lub czynnika przeciw siwieniu sierści u szczurów. W ustroju ludzkim kwas pantotenowy łącznie z ryboflawiną bierze udział w metabolizmie cukrowców, prawdopodobnie w stadium przemian kwasu pyrogronowego. W odniesieniu do drobnoustrojów kwas pantotenowy już w bardzo małych stężeniach (0,008 γ /ml) wykazuje silne działanie biotyczne przede wszystkim na te organizmy, które wyróżniają się dobrze rozwiniętym zespołem enzymów, specjalnie nastawionych na fermentację cukrowców, jak np. drożdże lub lasieczniki kwasu mlekowego. Poza tym kwas pantotenowy aktywuje wzrost paciorkowców hemolitycznych, pałeczek dżifterii i pałeczek odmienia. Niektóre gatunki drobnoustrojów, jak już wyżej wspomniano, są zdolne samodzielnie syntetyzować jeden ze składników kwasu pantotenowego i te gatunki dla swego rozwoju wymagają jedynie dodatku składnika brakującego. Inne gatunki, jak np. *Azotobacter suboxydans* wykazują selektywną wrażliwość na działania produktów hydrolizy kwaśnej kwasu pantotenowego, przy czym substancją czynną jest w tym wypadku pochodna kwasu masłowego. Dodatek mezoinozytolu lub biotyny wzmacnia działanie kwasu pantotenowego. Spośród różnych homologów kwasu pantotenowego otrzymanych syntetycznie jedynie związek beta-alaniny z kwasem β -dwohydroksywalerianowym wykazywał podobne działanie aktywujące na wzrost bakterii. Natomiast inne związki tego typu wykazują działanie antybiotyczne. Typowymi antagonistami kwasu pantotenowego są: fenyipantotenon i pantoyltauryna. Różnica występuje jedynie w grupach kwasowych tych związków.



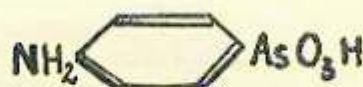
- 1 — kwas pantotenowy
2 — pantoyltauryna
3 — fenył-pantotenon

Z zestawień tych wzorów wynika, że zamiast grupy karboksylowej-COOH na resztę kwasu siarkowego -SO₃H lub połączenie z fenolem daje związki o krańcowo przeciwnych własnościach biologicznych.

$(\text{CH}_2)_2-\text{CHCH}_2\text{CHNH}_2\text{COOH}$ l-Leucyna jest uważana za aminokwas niezbędny dla wzrostu drożdżaków i wielu gatunków bakterii. Wyosobniono ją z komórek drożdżowych jako bios II. Poza tym stwierdzono obecność l-leucyny w produktach rozpadu niektórych antybiotyków, np. w gramocydynie.

$\text{NH-OCCH}_2\text{CH}_2\text{CHNH}_2\text{COOH}$ - Glutamina, czyli amid kwasu glutaminowego jest niezbędna przy zapoczątkowaniu wzrostu licznych gatunków łańcuszkowców, dwoinek zapalenia płuc i pałeczek wąglikowych. W niektórych wypadkach glutamina może być zastąpiona kwasem glutaminowym. Często towarzyszy jej asparagina. Biotyczne własności peptonów i peptydów, otrzymywanych na drodze trawienia oczyszczonej kazeiny lub białek przeważnie zależą od obecności glutaminy. Kwas glutaminowy służy do syntezy kwasu listnego (folic acid).

$\text{HO}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ - cholina jest związkami dobrze znanymi w chemii fizjologicznej. Acetylocholina odgrywa ważną rolę w przenoszeniu bodźców nerwowych. Spośród drobnoustrojów dwoinki zapalenia płuc i sztucznie otrzymane mutanty *Neurospora* wykazują wybiórczą wrażliwość na działanie choliny. Na pneumokoki podobnie działa kolamina i jej pochodne etylowe i metylowe, natomiast acetylocholina jest nieczynna. Przypuszcza się, że cholina jest raczej potrzebna do syntezy ciał tłuszczowatych a nie do transmetylacji produktów przemiany bakteryjnej.



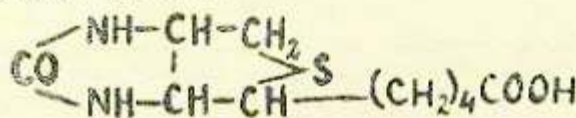
1. Kwas PAB, 2. Sulfonoamid, 3. Atoksyl.

Kwas p-aminobenzoowy (PAB) w grupie aminokwasów zajmuje oddzielną pozycję. Wprawdzie zawiera on, podobnie jak inne aminokwasy, grupę aminową i karboksylową, ale takie rozmieszczenie grup jest rzadko spotykane. Związek ten jest bardzo rozpowszechniony. W dużych ilościach występuje w drożdżach, chmielu i pomidorach. Środki znieczulające anestetyna i nowokaina są pochodnymi kwasu paraaminobenzoowego. Związek ten wykazuje swe bodźcowe działanie wprost w niesłychanym rozcieńczeniu. *Clostridium acetobu-*

tyricum i *Cl. butylicum* reaguje na dodatek kwasu paraaminobenzoowego w rozcieńczeniu 1. na bilion ($1 \cdot 10^{-12} = 1$ mgr. 1000 ton). Związek ten odegrał doniosłą rolę w obszernych badaniach nad chemizmem działania związków sulfonoamidowych. (Woods i Fildes). Kwas PAB znosi bakteriostatyczne działanie nie tylko sulfonoalanidu, ale wszystkich jego pochodnych posiadających podobny układ a nawet atoksylu. Przeniesienie grupy aminowej z pozycji para w pozycję meta lub orto znosi biotyczne działanie kwasu paraaminobenzoowego. W chemoterapii stosunek stężenia sulfonoamidu do stężenia kwasu PAB jest miarą siły bakteriostatycznej sulfonoamidu i nosi nazwę indeksu antybakteryjnego lub stałej bakteriostatycznej.

Grupa III. Biotyki zawierające azot związany w pierścieniu heterocyklicznym.

Grupa ta jest najliczniej reprezentowana. W skład jej wchodzi związki azotowe heterocykliczne, wywodzące się z różnych pierścieni. Przy czym w niektórych biotykach występują jako oddzielne pierścienie, w innych połączone są łańcuchami (porfiryny) lub skondensowane ze sobą, (puryna, pteryna, izollaksazyna). Ogólnie możemy wyodrębnić pięć podgrup wywodzących się od pyrołu, pirydyny, pirymidyny, puryny i pyrazyny.



Biotyna.

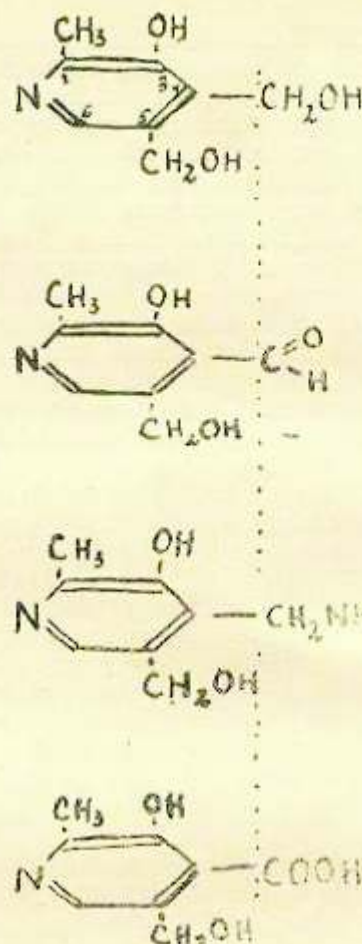
Podgrupa I. Pochodne pyrołowe spotykamy w związkach hematynowych i biotynie. Już przed dziesięciu laty Lwoff zwrócił uwagę na znaczenie dodatku hemu lub cytochromu dla wzrostu pewnych tlenowców. Grupa czynna oksydaz lub katalaz zawiera układ porfirynowy, przy czym pierścień porfirynowy bez bocznej grupy winylowej nie aktywuje wzrostu bakterii, a przeciwnie hamuje biotyczne działanie protoporfirynowych pochodnych.

Biotyna jest dość rozpowszechnioną, a równocześnie jedną z najbardziej czynnych substancji, aktywujących wzrost drobnoustrojów. Wywiera swój wpływ biotyczny jeszcze w rozcieńczeniu 10^{-13} (0.1 mg / 1000 L.) Występuje w drożdżach, w jajach, mleku. W ustroju zwierzęcym gromadzi się w wątrobie i w nerkach. Wszędzie jednak jej koncentracja jest bardzo niska. Z 360 ton drożdży lub półtora miliona jaj wykrystalizowano jeden gram chemicznie czystej biotyny. Związek ten aktywuje wzrost grzybów, pleśni, drożdży i bakterii. Specjalnie wybiórczo działa na drobnoustroje katalizujące fermentacje kwasu mlekowego, propionowego, masłowego i oksymasłowego. Poza tym wzmagą także wzrost gronkowców, pa-

ciorkowców, zarazków dyfterii i brucellozy. Pod względem budowy chemicznej biotyna wykazuje szkielet cykliczny dość rzadko spotykany, będący produktem kondensacji pierścienia tiofenowego z imidazolowym. Przy dezmolitycznym rozbitiu cząsteczki biotyny powstaje mocznik, tiofen i kwas walerianowy. Biologicznie ciekawsze są produkty innego rozpadu. Odjęcie atomu siarki daje tak zwaną destiobiotynę. Przy użyciu hydrolizy kwasnej lub zasadowej odpada węgiel centralny pierścienia imidazolowego destiobiotyny i powstaje kwas tłuszczowy o 9-atomach węgla i 2-grupach aminowych, tak zwany dwuaminopelargonowy, z którego może powstać kwas pimelinowy. W oksybiotynie i O-heterobiotynie miejsce atomu siarki zajmuje atom tlenu. Wykonano wiele doświadczeń bakteriologicznych z produktami utleniania, rozbitcia lub podstawiania biotyny. Destiobiotyna dla wielu grup drobnoustrojów posiada działanie aktywujące. Dla innych hamujące lub obojętne. Siarkotlenek biotyny ma zdecydowane własności antybiotyczne. Kwas dwuaminopelargonowy, oksybiotyna, O — heterobiotyna wykazują zaledwie 10% aktywności biotyny. Pochodne biotyny, w których pierścień tiofenowy zastąpiono pierścieniem benzenowym lub cykloheksanowym i w których zmieniono długość łańcucha, zawsze wykazywały własności antagonistyczne względem produktu wyjściowego. W białku kurzym występuje naturalny czynnik chemiczny, który znosi działanie biotyny. Związek ten nazwano awidyną. Paraliżuje on działanie nietylko biotyny, ale także destio-, oksy-, O — heterobiotyny. Z tego należy wnioskować, że połączenie tych związków z awidyną następuje poprzez pierścień gliksanowy. Syntetycznie otrzymano kwas imidazolo-walerianowy, imidazolo-oksypropionowy, różne pochodne urylenocykloheksylu i urylenbenzenu, które wykazują działanie podobne do awidyny. Rozpowszechniony preparat bakteriostatyczny, znany pod nazwą propamidyny, działa zapewne jako antagonistista biotyny.

Podgrupa II. Do biotyków zawierających pierścień pirydynowy zaliczamy pirydoksynę, kwas nikotynowy i amid kwasu nikotynowego.

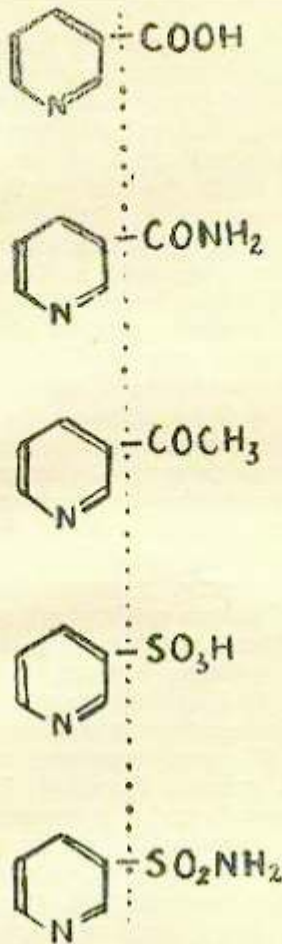
Pirydoksyna jest metylową (2) i oksymetylową (4,5) pochodną (3) oksypirydyny. Po zamianie grupy oksy-metylowej $-\text{CH}_2\text{OH}$ (4) na grupę aldehydową otrzymujemy pirydoksał, który jest grupą czynną dekarboksylazy kwasu glutaminowego, tyrozyny, lizyny, asparaginy i argininy. Pirydoksamina w pozycji (4) zamiast grupy CH_2OH posiada grupę aminometylenową $-\text{CH}_2\text{NH}_2$. Przypuszcza się, że w ustrojach żywych jest następująca równowaga: pirydoksyna : pirydoksał : pirydoksamina. Mieszanka dwu ostatnich związków nosi nazwę pseudopirydoksyny i stanowi grupę czynną enzymów zwanych transaminazami. Na niektóre drobnoustroje pseudopirydoksyna działa silniej, od pirydoksyny. Pochodne pirydoksyny nie wykazują zdolności biotycznych. Wyjątek



1. Pirydoksyna, 2. Pirydoksał, 3. Pirydoksamina, 4. Betapiracina.

stanowi 4.5 diacetylpirydyna. Betapiracina, której przypisują pewną rolę przy syntezie kwasu listnego wywodzi się z pirydoksału, w którym grupę aldehydową zastąpiono grupą karboksylową COOH . Ciekawe, że kwas metyloizonikotynowy, produkt zredukowania betapiracyny wyosobniono z gleby puszczy hawajskiej. Związek ten ma być ozygnikiem aktywującym bujny rozwój roślin. W mikrobiologii pirydoksyna jest czynnikiem aktywującym wzrost wielu odmian drożdżaków, różnych pałeczek kwasu mlekowego i gronkowców. W fizjologii zwierząt związek ten znany jest pod nazwą wit. B₆ lub aderminy, niezbędnej dla normalnego rozwoju skóry u człowieka, psów, szczurów i świń.

Kwas nikotynowy i jego amid, podobnie jak pirydoksyna, wywodzą się z pirydyny i wykazują dość prostą budowę. Dziś są już łatwo dostępne jako produkty syntetyczne, otrzymywane na drodze przemian chemicznych pierścienia chinolinowego. W dość dużych ilościach można otrzymywać te związki z wyciągów mięsnych i drożdżowych. Poza tym kwas nikotynowy występuje w wątrobie i krwinkach czerwonych. Arekolina, koramina i nikotyna przy rozpadzie dają kwas nikotynowy. W enzymologii już dawno znany jest fakt, że amid kwasu nikotynowego, związany w nukleotydzie,

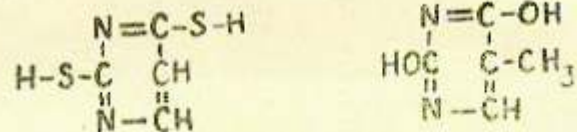
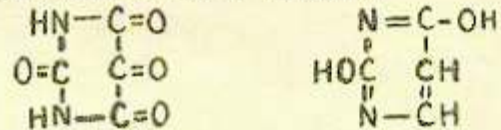


1. Kwas nikotynowy. 2. Amid kw. nikotynowego.
3. Acetylopirydyna. 4. Kwas pirydynosulfonowy.
5. Amid kw. pirydynosulfonowego.

jest częścią czynną koenzymu dehydraz, katalizujących przemiany oksydo-redukcyjne (kodelhydrata I i II). U człowieka kwas nikotynowy bierze pośrednio udział w glikogenolizie, w odbudowie i przebudowie aminokwasów, zwłaszcza pochodnych siarki oraz w przemianie tłuszczów. U drobnoustrojów biotyczne działanie kwasu nikotynowego polega prawdopodobnie na aktywowaniu przemiany cukrowcowej. Niektóre drobnoustroje wymagają do swego wzrostu kwasu nikotynowego, inne zaś — raczej jego amidu. Gatunki *Pasteurella* mogą rosnąć jedynie z dodatkiem amidu *Staphyloc. aureus* i *Shigella dysenteriae* rosną wprawdzie z kwasem nikotynowym, ale daleko lepiej z amidem. Natomiast *Cb. diphtheriae* jest bardziej wrażliwy na dodatek kwasu. Drobnoustroje te z kwasu lub jego amidu syntetyzują nukleotyd a potem koenzym. Natomiast inne gatunki, np. *Haemophilus parainfluenzae* i *H. influenzae* wymagają do swego wzrostu gotowego koenzymu lub przynajmniej nukleotydu. Dla *Staph. aureus* amid kwasu nikotynowego jest już czynny w stężeniu 0.05 γ /ml. Dla *Shigella* 0.01 γ /ml. dla *Bact. proteus* w stężeniu 1.10⁻⁸. Na tej zasadzie L w o f f używa kultur ośmiu jako biologicznego wskaźnika przy ilościowym określeniu stężenia amidu kwasu nikotynowego we

krwi. β -Acetylo — pirydyna, kwas pirydyno-sulfonowy lub jego amid działają antagoniście względem kwasu nikotynowego.

Podgrupa III. Do biotyków zawierających pierścień pirymidynowy należy zaliczyć uracyl, tyminę i aneurynę. W fizjologii ludzi i zwierząt dawno już zwrócono uwagę na związki zawierające pierścień pirymidynowy. We wszystkich kwasach nukleinowych obok nukleotydów purynowych występują pirymidynowe. Ostatnio tiouracyl i alloksan są obszernie dyskutowane w związku z zagadnieniem tyreotoksykozy i cukrzycy. Według Richardsona łańcuszkowce złocisty przy wzroście na pożywkach syntetycznych w warunkach beztlenowych wymaga dodatku uracylu, w warunkach tlenowych samodzielnie syntetyzuje ten związek. Poza tym uracyl wywiera biotyczne działanie na łańcuszkowce hemolityczne, pałeczki okrężnicy, tężca i pałeczki kwasu mlekowego. Łańcuszkowce hemolityczne grupy A nie wymagają do swego wzrostu uracylu. Tiouracyl (stosowany jako środek leczniczy w chorobie Basedowa) względem bakterii wywiera działanie antybiotyczne, hamuje działanie uracylu. Mamy zatem do czynienia ze zjawiskiem antagonizmu między uracylem, a jego siarkową pochodną. Tymina lub pochodne purynowe są bez wpływu na działanie tiouracylu.



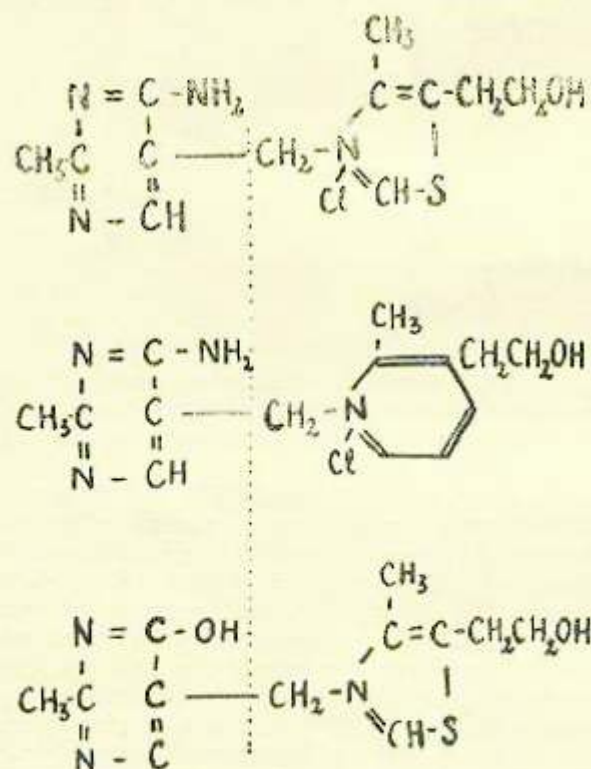
1. Alloksan, 2. Tiouracyl, 3. Uracyl, 4. Tymina.

Biotyczne działanie tyminy na razie nie jest dokładnie zbadane. Użyta w dużych dawkach może w pewnych wypadkach zastępować dodatek kwasu listowego.

Aneuryna (tiamina, Wit. B₁) jest dziś otrzymywana syntetycznie przez połączenie pierścienia pirymidynowego i tiazolowego. W mikrobiologii badania Fildesa i Knighta przyczyniły się wybitnie do poznania biotycznych własności tego związku. Do aktywowania wzrostu gronkowieców wystarcza już stężenie 0.0005 gamma/ml. Niektóre drobnoustroje wymagają dodatku tylko jednego z pierścieni, zapewne drugi — mogą wytwarzać samodzielnie. Tak np., pewne gatunki drożdży syntetyzują tiazol, ale nie mogą wytwarzać pierścienia pirymidynowego. Inne drobnoustroje mają wręcz przeciwnie zdolności. Jest do pomyślenia pewien sposób współzależności takich drobnoustrojów na drodze świadczenia sobie wzajemnych usług w zakresie syntezy chemicznej. Wiele gatun-

ków drobnoustrojowych może samodzielnie wytwarzać aneurynę. Do takich należy *Escherichia coli*, *alcaligenes*, *Proteus vulgaris*, *Bac. mesentericus*. Większość bakterii współżyjących w przewodzie pokarmowym człowieka i zwierząt posiada zdolność samodzielnego syntetyzowania tiaminy. Czynniki ten w drobnoustrojach, podobnie jak i w ustrojach zwierzęcych, służy do budowy koenzymu zwanego kokarboksylazą. Ciekawe, że przy hodowli niektórych gatunków gonokoków na pożywkach syntetycznych nie wystarcza dodatek tiaminy, ale konieczna jest gotowa kokarboksylaza.

Wiele preparatów chemoterapeutycznych z grupy sulfonamidów wywiera swe działanie antybiotyczne przede wszystkim na te drobnoustroje, które dla swego rozwoju wymagają aneuryny lub kokarboksylazy. W sulfatiazolu jest połączony pierścień tiazolowy z amidem kwasu sulfanilowego i obecność tego pierścienia decyduje prawdopodobnie o zaatakowaniu kokarboksylazy. W tym wypadku tiazol jest swego rodzaju grupą wprowadzającą w cząsteczkę koenzymu. Nawiasem należy dodać, że w produktach rozbicia cząsteczki wszystkich czterech odmian penicyliny zawsze występuje pierścień tiazolowy. Natomiast sulfadiazyna i jej metylowane pochodne sulfamerazyna i sulfametazyna, znane środki chemoterapeutyczne, posiadają połączony z grupą sulfanilamidową



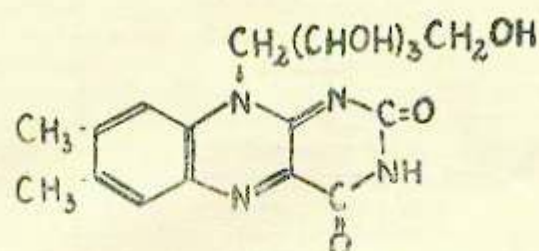
1. Tiamina. 2. Piritiamina. 3. Oksypiritiamina.

pierścień pirymidynowy zbliżony do pierścienia występującego w tiaminie. Nowy środek zwany piritiaminą posiada pierścień pirymidynowy identyczny z pierścieniem zawartym

w aneurynie. Należy zwrócić uwagę na wzór strukturalny piritiaminy. Związek ten, chociaż nie posiada żadnej grupy sulfonowej wykazuje podobne działanie bakteriostatyczne, jak sulfonamidy. W preparatach tych grupą wprowadzającą antybiotyku będzie pierścień pirymidynowy. Drobnoustroje, które samodzielnie mogą syntetyzować aneurynę, są mało wrażliwe na działanie piritiaminy. Oprócz piritiaminy do antybiotyków należą oksytiamina i butyltiamina. Ta ostatnia zamiast grupy metylowej przy 2-atomie węgla w pierścieniu pirymidynowym posiada rodnik butylowy. Oksytiamina tym się różni od tiaminy, że w pozycji 6 pierścienia pirymidynowego zamiast grupy aminowej występuje grupa hydroksylowa. Przy omawianiu czynników przeciw tiaminowych należy dodać, że niektóre ustroje posiadają specjalny enzym, który hydrolytycznie rozkłada cząsteczkę aneuryny, niszcząc jej własności witaminowe. Ostatnio w fizjologii zwierząt specjalnego rozgłosu nabral enzym, nazwany tiaminazą. Lisy srebrne, którym podano surowe ryby w ilości 10% ogólnej wagi pokarmów ginęły w krótkim czasie wśród objawów ciężkiej awitaminozy B_{12} , przebiegającej z paraplegia i hyperestezja (paraliż Chostka). Lisy kontrolne, które dostawały ryby gotowane nie wykazywały tych objawów. Zatem czynnikiem powodującym awitaminozę jest ciało ciepłochwienne występujące w surowych rybach. Należy przypuszczać, że u tych zwierząt tiaminaza odegrała rolę silnego antybiotyku w pierwszym rzędzie względem flory jelitowej, a następnie zniszczyła deszczętnie tiaminę w całym ustroju zwierzęcym.

Podgrupa 4. Pochodne purynowe zawierają skondensowany pierścień pirymidyny i imidazolu. Przy hodowli łańcuszkowców hemolitycznych na podłożach sztucznych zauważono, że ksantyna, hipoksantyna, guanina, gwanozyna i adenozyne mogą zastępować dodatek specjalnych surowic zwierzęcych. Triazolowe pochodne (w pierścieniu imidazolowym zamiast $-\text{NH}=\text{CH}-\text{N}-$ są trzy atomy azotu $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}$) guaniny, adeniny, hipoksantyny hamują wzrost *E. coli* i *Staph. aureus*. Dodatek odpowiednich puryn działa w tym wypadku ochronnie. Triazolowa pochodna guaniny wzmacnia działanie bakteriostatyczne sulfonamidów. Jest więc środkiem działającym synergetycznie względem tych ostatnich. Adenina jest niezbędnym czynnikiem dla rozwoju zarazków tężca, poza tym znosi bakteriostatyczne działanie niektórych związków sulfonamidowych. Adenina, łącznie z innymi składnikami, tworzy cząsteczkę dwufosfonukleotydu, wchodzącego w skład kodehydrazy. Tak zwany czynnik V niezbędny dla rozwoju *H. influenzae* jest identyczny z kodehydrą I.

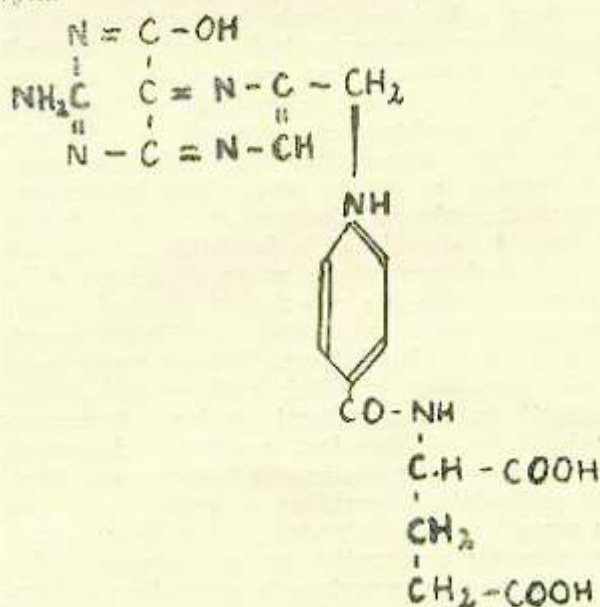
Podgrupa 5. Do biotyków pyrazynowych należałoby zaliczyć dawno już poznaną ryboflawinę (witaminę B_{2}) oraz rzadko dziś jeszcze uwzględniany kwas listny (folic acid).



Ryboflawina. Karrer i Euler na drodze syntezy organicznej potwierdzili wzór hipotetyczny tego związku. Skondensowane pierścienie: benzenowy, pyrazynowy i alloksanowy dają charakterystyczny szkielet struktury związków flawinowych. Ryboflawina posiada ponadto cząsteczkę rybitolu i dwie grupy metylowe, czyli jest 6.7. dwumetylo—9—rybitoloflawina. Z enzymologii wiadomo, że estry fosforowe ryboflawiny stanowią grupę czynną oksydo—redukazy, zwanej żółtym fermentem oddechowym Warburga. Poza tym estry te wchodzi w skład enzymu zwanego ksantynooksydazą i d-aminooksydazą. Żółty ferment oddechowy, łącznie z kodehydrazą I i II, bierze udział w przemianie cukrowców, dwa dalsze enzymy katalizują przemianę puryn i aminokwasów. Z badań fizjologicznych wynika, że ryboflawina jest przede wszystkim konieczna w beztlenowej przemianie cukrowców. Łańcuszkowce, zarazki tężca, bakterie kwasu mlekowego i propionowego wymagają dla swego rozwoju ryboflawiny. Jest kwestią sporną, czy niektóre drobnoustroje używają ryboflawiny do produkcji barwików. Pycjanina i chlororafina posiadają istotnie centralny pierścień pyrazynowy, natomiast wydaje się mało prawdopodobnym powstawanie prodigiozyny i violaceiny z pierścienia izoalloksazynowego, związki te bowiem są barwikami pyrolowymi. Fakt, że ryboflawina specjalnie wybiórczo sprzyja rozwojowi pałeczek kwasu mlekowego, zdecydował o zastosowaniu tego związku w leczeniu nieżytów pochwy, spowodowanych anormalną florą bakteryjną. Wkroplenie jednego miligrama ryboflawiny w 2% roztworze przywraca w pochwie fizjologiczną przewagę pałeczkom kwasu mlekowego. Odmienne rozmieszczenie grup metylowych w szkielecie flawinowym (5,7 —izoryboflawina), zastąpienie łańcucha rybitolowego rodniakiem metylowym (lumiflawina) lub reszłą galaktozy (galaktoflawina), zupełne uwodorowanie pierścienia pyrazynowego i alloksanowego w cząsteczce ryboflawiny lub zastąpienie grup metylowych chlorem, powoduje utratę biotycznych a powstanie antybiotycznych własności. Związki takie zamiast przyspieszać, hamują rozwój bakterii. Jest to nowy przykład stwierdzający, że drobne zmiany w budowie cząsteczki mają decydujący wpływ na biologiczne własności tych związków. Należy dodać, że pochodne fenotiazynowe dla pewnych grup drobnoustrojów mogą wykazywać antyryboflawinowe działanie.

Kwas listny (folic acid). Witamina Bc. Z liści szpinaku, z komórek drożdżowych, z maczugowca błonicy, ze świeżej wątroby otrzymano nowy czynnik chemiczny o własnościach biotycznych nazwany kwasem listnym. Snell i Peterson pierwsi zwrócili uwagę na fakt, że pałeczki kwasu mlekowego z gatunku *Lactobacillus casei* do swego wzrostu wymagają jakiegoś nieznanego dotychczas biotyku. Zdolności bodźcowe tego preparatu starano się badać na różnych testach biologicznych, a więc na bakteriach, szczurach, kurczętach, małpach i na człowieku. Z tego względu przy opisie kwasu listnego możemy się spotkać z następującymi nazwami: *Lactobacillus casei factor*, *Streptococcus lactis R factor*, *norit eluate factor*, *U-factor*, *chicken antianaemic factor*, *witamina Bc (chicken)*, *witamina M (Macacus rhesus)*. I dziś jeszcze w grupie tych czynników istnieją liczne niejasności, ale bezspornie stwierdzono pewną współzależność biologiczną, która pozwala łączyć je w jedną grupę. Fragmentaryczne obserwacje nieraz w bardzo odległych dziedzinach biologii ułatwiły i przyspieszyły opracowanie całości zagadnienia.

Do poznania struktury chemicznej tych związków przyczyniły się w dużej mierze prace Williams'a. W 1941 r. z liści szpinaku otrzymał on stężone roztwory, a w 1944 r. łącznie ze współpracownikami podał wzór sumaryczny o następującym składzie $C_{10}H_{12}O_4N_2$. Proste spostrzeżenie podobieństwa między widmem kwasu listnego, a widmem ksantopteryny zdecydowało o właściwej drodze dalszych poszukiwań. W 1946 r. otrzymano po raz pierwszy syntetyczny kwas listny, ze względu na skład, nazwany kwasem pteroylglutaminowym.



W ten sposób potwierdzono słuszne przypuszczenie, że w skład tego biotyku wchodzi: ksantopteryna, kwas paraaminobenzoesowy i kwas glutaminowy. O biotycznych własnościach tych

ostatnich była już mowa powyżej. Ksantopteryna była znana jedynie jako barwik pyrazinowy, występujący w postaci żółtych krystalicznych fuszek na skrzydłach motyli. W 1937 r. Tschesche i Wolf po raz pierwszy donieśli o przeciwanemicznym działaniu tego związku. W awitaminozie spowodowanej brakiem kwasu listnego u człowieka ksantopteryna wpływa dodatnio na obraz krwi. Dotychczas utrzymywano w postaci krystalicznej trzy odmiany kwasu listnego, różniące się jedynie ilością cząsteczek kwasu glutaminowego: kwas pteroyl - jednoglutaminowy, —trójglutaminowy i — siedmioglutaminowy. Ten ostatni związek jest swego rodzaju prowitaminą, znaną pod nazwą „vitamin B₆ conjugat”. Dopiero pod wpływem fermentu zwanego konjugazą odczepia się cząsteczka kwasu pteroyl - jednoglutaminowego, uznanego za identyczny z witaminą B₆, witaminą M oraz z czynnikiem *L. casei* wyosobnionym z wątroby. Obszerniejszy opis biochemii kwasu listnego, chociaż niezmiernie interesujący, przekraczałby ramy tego referatu. Wracając do zagadnień mikrobiologicznych należy dodać, że kwas listny aktywuje wzrost niektórych enterokoków, pałeczek teżca, wielu szczepów pałeczek kwasu mlekowego m.i. *Lactobacillus Delbruecki, casei, faecalis* (= *Streptococcus lactis* R.). Zwłaszcza te dwa ostrze gatunki są swego rodzaju detektorami biologicznymi, niezmiernie czuлыми na obecność kwasu listnego. *L. casei* reaguje już na stężenie 0.00005 γ /ml. tego związku. Snell i Elvehjem podali mikrobiologiczną metodę ilościowego oznaczania kwasu listnego przy użyciu *L. casei*. Czynniki *L. casei* otrzymane z wątroby w stanie krystalicznym i uznane za identyczny z kwasem pteroylmonoglutaminowym wywiera jednakowe działanie biotyczne na hodowlę *Streptococcus lactis* R. i *L. casei*. Czynniki *L. casei* otrzymane w postaci krystalicznej z drożdży (ale niezdefiniowane dotychczas pod względem struktury chemicznej) w stosunku do *L. casei* wykazuje ten sam poziom działania biotycznego, co czysty kwas pteroylglutaminowy, w stosunku zaś do *Streptococcus lactis* R. wylazuje zaledwie 60% działania. Z tego widać że drobnoustroje te mogą służyć nie tylko do wykrywania, ale również do różniczkowania pewnych odmian tego biotyku. Wiele interesującym jest fakt, że w niektórych wypadkach kwas listny w pożywkach bakteriowych można zastąpić dużymi dawkami tyminy. Przypuszczają, że kwas listny jest czynnikiem, biorącym udział w syntezie pierścienia tyminowego. Leczne pochodnie pirymidyny z grupą metylową w pozycji 5 działają podobnie jak tymina, przy czym należy podkreślić, że siarkowe pochodne tyminy i cytozyny wykazują największą aktywność. Brak grupy metylowej przy 5 atomie węgla w pierścieniu pirymidynowym decyduje o zaniku własności biotycznych. 5 hydroksy — uracyl lub 5 amino — uracyl działa wprost antagonistycznie względem tyminy i względem

kwasu pteroylmonoglutaminowego. Podawanie dużych ilości sulfonoamidów zwierzętom doświadczalnym powoduje kompletne zniknięcie kwasu listnego z ustroju. Następstwem tej awitaminozy spowodowanej zapewne zniszczeniem zdolności syntetyzujących florv jelitowej są poza innymi objawami, wybitne zmiany w obrazie krwi z anemią makrocytową, granulocytopenią i trombocytopenią na czele. Jednocześnie podawanie sulfonoamidów i kwasu listnego leczy nawet daleko posuniętą anemię zwierząt doświadczalnych, które bez kwasu listnego szybko giną. Można przypuszczać, że odkrycie kwasu listnego wpłynie decydująco na sposób leczenia stanów anemicznych i sposób podawania sulfonoamidów.

* * *

Wyżej opisane fakty, będące wynikiem żmudnych i nieraz wieloletnich badań, przeprowadzanych na pograniczu bakteriologii, farmakologii, terapii doświadczalnej, enzymologii i syntezy chemicznej dowodzą, że problem awitaminozy jest pierwszorzędnym zagadnieniem nie tylko dla makroorganizmów, ale także i mikroorganizmów. Wgląd w tę dziedzinę nauki to nie tylko ciekawy rozdział dla bakteriologów interesujących się specjalnie metabolizmem drobnoustrojowym, to nie tylko pewne praktyczne zastosowanie biotyków w przemyśle fermentacyjnym, dążącym do stworzenia optymalnych warunków rozwoju drobnoustrojom, mającym zastosowanie w produkcji. Jedną z największych zdobyczy chemii biotyków są wskazówki dla syntezy chemicznej środków chemoterapeutycznych. Znajomość struktury chemicznej ciał aktywujących wzrost drobnoustrojów — to pierwszy krok na drodze planowej dążności do stworzenia selektywnie działających środków chemoterapeutycznych. Odnosi się wrażenie, że hipotetyczne chemoreceptory Erlicha, znane z jego teorii łańcuchów bocznych, teraz właśnie otrzymują ściśle określone wzory strukturalne. Znajomość biotyków wyjaśnia wiele tajemnic pożywek selektywnych a być może wyjaśni nam także tajemnicę odporności gatunkowej. Niedługo Emil Fischer celem obrazowego przedstawienia swoistości działania enzymów i ich specyficznego powinowactwa do podłoża, porównał enzym z precyzyjnym kluczem, ściśle kontaktującym w odpowiednim zamku. Każdy organizm, choćby najprostszy, posiada tyle różnorodnych mechanizmów z odpowiednio dobranymi kluczami, ile różnorodnych procesów enzymatycznych przebiega w jego wnętrzu. Biotyk, służący do budowy enzymu stanowiłby pewną część skomplikowanego klucza. To samo porównanie nasuwa się celem zobrazowania mechanizmu działania antybiotyków. Czynność ich można porównać do blokady, spowodowanej wprowadzeniem nieodpowiedniego klucza do zamku. Klucz fałszywy (antybiotyk) tak łudząco przypomina klucz właściwy, że z łatwością jest wprowadzony w łożysko mechanizmu enzymatycz-

nego, a jednak pewne różnice w kształcie cząsteczki, nieco odmienne detale konstrukcji, decydują o zablokowaniu zamku, a tym samym o wyłączeniu pewnych cykli reakcyj z sieci przemian ustrojowych. W tym ujęciu współczesna synteza organiczna, dążąca do wyprodukowania środków chemoterapeutycznych, optymalnie działających, właściwie zajmuje się „podrabianiem” kluczy. Pierwotnym tych kluczy są biotyki, na nich są wzorowane czynniki chemiczne, które mają za zadanie paraliżować pewne enzymy. Na zakończenie warto dodać, że biochemicy problem antagonizmu między oligodynamicznymi aktywatorami i paralizatorami życia opracowują dziś w skali ogólnie biologicznej. Wyrazem tego są nowoczesne środki owadobójcze, jak D.D.T., gameksan, selektywnie działające środki przeciwko szczurom, jak selinom, pochodne azowe i pochodne tiomocznika, środki selektywnie aktywujące wzrost roślin (kwas metylizonikotynowy) lub niszczące wzrost chwastów, jak kwas dwuchlorofenooksyooctowy i szereg pochodnych kwasu ftalowego, sulfoftalowego lub cynchoninowego. Z zagadnieniem tym wiąże się także problem wielu związków chemicznych, noszących nazwę antywitamin oraz problem środków odtruwających, których przykładem może być dziś obszernie omawiany w piśmiennictwie anglosaskim trójmerkaptopropanol (BAL), znoszący toksyczne działanie luizytu.

S. NYREK

THE CHEMISTRY OF THE BIOTICS

Summary

There is a general discussion on the biotic and antibiotic groups and a historical review of the results of studies conducted by numerous investigators on the organic substances essential for the normal growth of bacteria are presented. The biotics can be arranged in three groups: 1. Biotics, which have no nitrogen, 2. Biotics containing amino-nitrogen and 3. Biotics containing imino-nitrogen in the heterocyclic chains. The groups are discussed in details.

Piśmiennictwo

1. Abderhalden R. — Folsäure, Zeit. für Vitamin, Hormon und Fermentforschung, 1, 1947, 103.
2. Abderhalden E. — Thiaminase ibidem 1, 1947, 135.
3. Anderson — An Introduction to bacteriological Chemistry London 1946.
4. Ehrismann O. — Die Vitamine des Menschen in der Bakteriologie und Immunitätslehre Erg. der Hyg. Bakt. etc, 25, 1943.
5. Snell E. E. — Growth factors for microorganism Ann. Rev. of Biochemistry 1946.
6. Wright L. D. — The significance of anti - Vitamins in nutrition, Jour. of Am. Dietetic Association, 23, 1947, 289.

Z Instytutu Genetyki Zwierzęcej i Biologii Hodowlanej Uniwersytetu Jagiellońskiego
Dyrektor: Prof. Dr TEODOR MARCHLEWSKI

WŁADYSŁAW BIELANSKI

Z zagadnień płodności koni

On horses fertility problems

I. Ruja i owulacja klaczy.

Zwiększenie płodności zwierząt domowych a szczególnie klaczy może iść dwojaką drogą: przez zwalczanie przypadków już istniejącej jałowości — leczeniem i przez wykorzystanie wiadomości z fizjologii rozrodu.

O ile do tej pory metody leczenia jałowości są ciągle jeszcze bardzo ograniczone, o tyle możliwości tak teoretyczne jak i praktyczne zwiększenia płodności klaczy na drodze fizjologicznej zostały szczegółowo opracowane.

Balans hormonalny.

Mechanizm działania dokrewnego, przysadki mózgowej (przedniego płata) jest nie jednokowy u poszczególnych gatunków.

Stosunek ilościowy wydzielanych hormonów gonadotropowych: dojrzewania pęcherzyka (H.d.p.)* do luteinizującego (H.L.), a także hormonów jajnikowych: pęcherzykowego (H.p.) do ciała żółtego (H.c.ż.) określa się jako na-

turalny balans hormonalny (11), od którego zależy przebieg cyklu płciowego charakterystyczny dla danego gatunku. Działanie H.d.p. u samicy, polega na regulacji wzrostu pęcherzyka Graaf'a i wydzielaniu H.p., natomiast H.L. wpływa na luteinizację jajnika, przypuszczalnie przez pobudzenie czynności wydzielniczej tkanki luteinizującej (14) i wywołuje samą owulację.

Dla balansu hormonalnego klaczy (11) charakterystycznym jest duża przewaga H.d.p. nad H.L. — Wskutek tego faza dojrzewania pęcherzyka trwa stosunkowo długo i połączona jest z tworzeniem się znacznej ilości H.p., po-

*) Hormon dojrzewania pęcherzyka = H.d.p. = F.S.
H. = Prolan A.
Hormon luteinizujący = H.L. = L.H. = Prolan B.
Hormon pęcherzykowy = H.p. = oestrogen = folliculina.
Hormon ciała żółtego = H. c. ż. = progesteron luteina.