

Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society

Vol 34, No 2 (1983)

Υπεύθυνοι σύμφωνα με το νόμο
ΔΙΟΙΚΗΤΗΣ: ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
 Επιστημονικό Συμβούλιο ανεγνωρισμένοι, αριθ. απόφ. 1021/1983
 Πρωτοδικείου 'Αθηνών
 Πρόεδρος γιά τό έτος 1983
 Στ. Κυριάκης
ΕΚΔΟΤΗΣ: Έκδίδεται υπό αίρετης πενταμελούς συντακτικής επιτροπής (Σ.Ε.) μελών τής Ε.Κ.Ε.
ΥΠ/ΝΟΣ ΣΥΝΤΑΞΕΩΣ: 'Ο Πρόεδρος τής Σ.Ε. Λορένς Ευσταθίου, Ζαλοκώστα 30, Χαλάνδρι, Τηλ. 6823459.
 Μέλη Σύνθεσης 'Επι.:
 Χ. Παππούς
 Α. Σελιάνης
 Ι. Δημητριάδης
 Σ. Κολιάγγης
 Έκδοτική παραγωγή:
ΕΠΤΑΛΟΦΟΣ Α.Β.Ε.Ε.
 'Αρδηνεού 12-16 'Αθήνα
 Τηλ. 9217513 - 9214820
ΤΟΠΟΣ ΕΚΔΟΣΕΩΣ: 'Αθήνα

Ταχ. Διεύθυνση:
 Ταχ. Θυρίσ 3546
 'Αθήνα 102-10


Συνδρομές:

'Ετησία έσωτερικού	δρχ. 1000
'Ετησία έξωτερικού	* 2000
'Ετησία φοιτητών ήμεδαπής	* 500
'Ετησία φοιτητών άλλοδαπής	* 1000
Τιμή έκαστου τεύχους	* 400
'Ιδρύματα, 'Υπηρεσια Οργανισμοί	* 1500

Address: P.O.B. 3546
 Athens 102-10 - Greece

Redaction: L. Efstathiou
 Zalokosta 30,
 Halandri
 Greece

Subscription rates:
 (Foreign Countries)
 \$ U.S.A. 20 per year.



Δελτίον

THE ELLHENIKH
ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ
 ΠΕΡΙΟΔΟΣ Β
 ΤΟΜΟΣ 34
 ΤΕΥΧΟΣ 2

ΑΠΡΙΛΙΟΣ - ΙΟΥΝΙΟΣ
 1983

Bulletin

OF THE HELLENIC
VETERINARY MEDICAL SOCIETY

QUARTERLY
 SECOND PERIOD
 VOLUME 34
 No 2

APRIL - JUNE
 1983

'Επιτεύξι και ήμβόσματα άποστέλλονται έπ' όνόματι κ. Στ. Μάλλιμη Κτην. Τιστ. 'Υγιανής και Τεχνολογίας Τροφίμων, 'Ιερά όδός 75, Τ.Τ. 301 'Αθήνα. Μελέτες, έπιστολές κ.λπ. άποστέλλονται σπόν κ. Α. Ευσταθίου, Κτηνιατρικό 'Ινστιτούτο Φυσιολογίας, 'Αναπαγωγής και Διατροφής Ζώων, Ναυπόλεος 9-25, 'Αγία Παρασκευή 'Αττικής.

Importance of studies on aging processes of animals in the search for means to prolog human life (II. Physiological, Metabolic and Biochemical Changes, Gerontological Tissue Cultures and DNA Injury and Repair)

B. K. XATZHOLOS

doi: [10.12681/jhvms.21585](https://doi.org/10.12681/jhvms.21585)

Copyright © 2019, B. K. XATZHOLOS



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

To cite this article:

XATZHOLOS B. K. (2019). Importance of studies on aging processes of animals in the search for means to prolog human life (II. Physiological, Metabolic and Biochemical Changes, Gerontological Tissue Cultures and DNA Injury and Repair). *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 34(2), 103–131. <https://doi.org/10.12681/jhvms.21585>

**Η ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΓΗΡΑΤΟΣ ΤΩΝ ΖΩΩΝ, ΩΣ ΜΕΣΟΝ ΕΙΣ ΤΗΝ
ΑΝΑΖΗΤΗΣΙΝ ΤΗΣ ΠΑΡΑΤΑΞΕΩΣ ΤΗΣ ΖΩΗΣ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ
(II. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑΙ, ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑΙ ΒΙΟΧΗΜΙΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΑΙ,
ΓΕΡΟΝΤΟΛΟΓΙΚΑΙ ΚΥΤΤΑΡΟΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑΙ, ΒΛΑΒΑΙ ΚΑΙ
ΕΠΙΣΚΕΥΑΙ DNA)**

B. K. ΧΑΤΖΗΟΛΟΥ*

(Συντ. Καθηγητού του Πανεπιστημίου της Maryland (ΗΠΑ)

**IMPORTANCE OF STUDIES ON AGING PROCESSES OF ANIMALS IN THE SEARCH
FOR MEANS TO PROLONG HUMAN LIFE
(II. Physiological, Metabolic, and Biochemical Changes. Gerontological Tissue Cultures and
DNA Injury and Repair)**

BASIL C. HATZIOLOS

Professor (Ret.) Maryland University (USA)

SUMMARY

Among the organs which undergo serious changes is the skeletal muscle, which, with the heart and brain, is made up of irreplaceable postmitotic cells. The physiological disturbances of this tissue are manifested by an increasing reduction of its function, similar to that observed in older flying insects, whose muscular structure resembles that of vertebrates, including man. A similar reduction has also been observed in the energy-producing enzymes of the myocardium of aging white rats. The metabolic disturbances during aging discussed here concern: (a) proteins which show increased excretion of N in the urine in cases of injury, (b) carbohydrates and lipids associated with diabetes and arteriosclerosis, which may constitute the final phase of the effects of obesity by creating first, a compensatory hyperinsulinism and second, following a hyperinsulinemia due to faulty regulation of the insulin receptors, a reactive insulin deficiency caused by-cell exhaustion, and (c) connective tissue, particularly the collagens with their metabolic steps, i.e., the effects of peptidyl hydroxylation, the role of hydroxyproline and hydroxylysine, the age-dependent control of prolyl-hydroxylation in the culture of WI-38 fibroblasts, and finally, the changes in cell-surface associated proteins, including an increase in the production of fibronectin with age, and its repercussions on the physiology of certain epi-endothelial cells.

Also reviewed are some of the latest findings in gerontological research on: cells in culture including the WI-38 fibroblasts, the relationship among aging cells *in vivo*, the loss of mitotic activity and the possibility of cell differentiation of the idle skin cells, the aging process as observed in the cell culture system, the behavior of normal cells, the cellular aspects of senescence and the acquisition of sensitivity of the normal cells to one another, the incompatibility of cell growth and division, and the inverse relationship between the life span of cells in culture to the age of the donor, among others.

* Δ/σις Συγγρ. Prof. Dr. Basil C. Hatziolos, 395 Fessenden St. N.W. Washington D.C. 20016

Reference is also made to the role of histones and the possibility of an active gene that controls aging. Other subjects include the mechanism of synthesis and degradation of proteins, the damage and repair of DNA, the importance of *in vivo* examination of various types of DNA injury, the role of the RNA and that of the cell membrane in Ca transfer and contractibility of the heart muscle, the gene expression, the possible chromatin damage involved, the products of histone metabolism, the probable role of acetylation, and the manner of aging of various systems, organs, and cells.

Αί κατά τὸ γήρας ἐπισυμβαίνουναι καὶ ἤδη περιγραφείσαι μακροσκοπικαὶ καὶ μικροσκοπικαὶ μεταβολαὶ εἰς διάφορα ὄργανα τοῦ σώματος συνοδεύονται, ὡς εἶναι ἐπόμενον, μὲ ἄλλας τοιαύτας, ἐκδηλουμένας μὲ διαταραχὰς «φυσιολογικῆς» λειτουργίας τῶν ἰσθῶν τοῦ μεταβολισμοῦ, ὡς καὶ μὲ βαθείας βιοχημικὰς ἀλλοιώσεις, τὸ εἶδος, ἢ ἔκτασις καὶ ὁ ρυθμὸς τῶν ὁποίων ἐξαρτᾶται ἐκ πλειόνων παραγόντων, οἵτινες πρόκειται νὰ ἐξετασθοῦν ἐν καιρῷ κατὰ τὴν παροῦσαν ἀνασκόπησιν τῶν σχετικῶν τοῦ γήρατος ζητημάτων.

Ὡς εὐνόητον τυγχάνει, ἡ εἰδικὴ ἔρευνα τῶν βιοχημικῶν ἀντιδράσεων καὶ τοῦ μηχανισμοῦ τοῦ γήρατος δύναται νὰ συμβάλῃ οὐσιωδῶς, ἀμέσως μὲν εἰς τὸ ξεδίπλωμα πολλῶν πτυχῶν τοῦ προβλήματος τούτου, ὡς καὶ εἰς τὴν ἀναγνώρισιν τῶν παραγόντων τοῦ περιβάλλοντος, οἵτινες δύνανται, νὰ ἐπιταχύνουν τὰς ἐπεξεργασίας κατὰ τὴν γερωντικὴν ἡλικίαν, ἐμμέσως δὲ εἰς τὴν βελτίωσιν τῶν μεθόδων προφυλάξεως καὶ θεραπείας τῶν σχετιζομένων μὲ ταύτην νόσων. Διὰ τοῦτο γίνονται σοβαραὶ προσπάθειαι ὑπὸ τοῦ ΝΙΑ, ὅπως καταστοῦν γνωστοὶ οἱ τομεῖς τῆς γερωντολογικῆς ἐρεῦνης εἰς τοὺς ὁποίους ἔχει σημειωθῆ σημαντικὴ πρόοδος, κυρίως εἰς τὸ ὕψος τοῦ μοριακοῦ ἐπιπέδου καὶ ὑποδειχθοῦν αἱ ἀκολουθητέαι πρὸς τοὺς διαφόρους τομεῖς κατευθύνσεις διὰ τὴν ταχυτέραν διεϊσδυσιν εἰς τὰ μυστικὰ τῶν ἐπεξεργασιῶν τοῦ γήρατος καὶ τῆς μακροζωίας.

Οὐχὶ μικροτέρου ἐνδιαφέροντος τυγχάνει καὶ ἡ κατανόησις τῶν ἀπόψεων ἐπὶ τῶν ζητημάτων ἐρεῦνης, τῶν σχετικῶν μὲ τὴν βιολογίαν τοῦ γήρατος, μεταξὺ τῶν ὁποίων, ἐκτὸς τῆς ἡλαττωμένης ἱκανότητος διὰ φυσιολογικὰς ἐπιδόσεις τῶν γηρασκόντων ἀτόμων, προέχουν καὶ οἱ παράγοντες, οἱ ὁποῖοι φαίνεται νὰ συσχετίζονται μὲ τὴν ἱκανότητα τῶν διαφόρων εἰδῶν ζῶων εἰς τὸ νὰ ἐπιτυγχάνονται τὸ ἀνώτατα ὅρια διαρκείας ζωῆς (ΔΖ).

—Φυσιολογικαὶ Διαταραχαί: Ὅπως θὰ γίνῃ λόγος περαιτέρω, τὰ κύτταρα μερικῶν ὀργάνων (ἐγκεφάλου, καρδίας) τῶν σπονδυλωτῶν ἔχουν τὴν ἱκανότητα διχοτομήσεως, μετὰ τὴν περίοδον ὀριμάνσεως τοῦ ὀργανισμοῦ καὶ ὡς ἐκ τούτου δὲν δύνανται ν' ἀντικατασταθοῦν ἀφ' ἑαυτῶν (βλ. σελ. 16). Ἡ λειτουργικὴ ἱκανότης τῶν ὀργάνων τούτων παρουσιάζει τὰ χαρακτηριστικὰ τοῦ μεταωριμαντικοῦ γήρατος, ἥτοι προσομοιάζει τὴν τοιαύτην τῆς ἐνηλίκου καταστάσεως ἐντόμων, ἐχόντων ὑποστῆ πλήρη μεταμόρφωσιν. Πράγματι καὶ ἡ δομὴ τῶν κυττάρων, ὄλων τῶν τοιούτων ἐνηλίκων ἐντόμων, μετὰ τὴν πλήρη μεταμόρφωσιν των, ἀνήκει, ἐκτὸς τῶν τοιούτων τῶν γεννητικῶν ὀργάνων, εἰς τὴν κατηγορίαν τῶν μεταμιτωτικῶν τοιούτων. Κατ' ἀκολουθίαν τὰ κύτταρα ταῦτα μὲ τὸν χρόνον χάνουν τὴν ἱκανότητα διχοτομήσεως «θνήσκουν», λόγῳ

φθορᾶς ἐπερχομένης βραδέως, ὑπὸ κανονικᾶς συνθήκας περιβάλλοντος. Ἐν τούτοις εἰς τὰ ζῶα κατὰ τὰς ἐκάστοτε προτεινομένας διὰ τὴν ἐξήγησιν τῶν ἐπεξεργασίων τοῦ γήρατος ὑποθέσεων πρὸς ἐκτίμησιν τῆς πορείας τούτου εἰς τὰ ὄργανα ἐκάστου συστήματος δέον νὰ περιλαμβάνεται καὶ ἡ σχέσις ἢ ἡ ἐπίδρασις τῶν μεγάλων μεταβολῶν, τῶν προκαλουσῶν διαταραχὰς εἰς τὸν τομέα τῆς δομῆς καὶ τῆς φυσιολογικῆς λειτουργίας ὁλοκλήρου τοῦ ὄργανισμοῦ.

Ἄπὸ σχετικὰς ἐρεῦνας ἐπὶ τῶν ἐντόμων προέκυψεν, ὅτι, 24 ὥρας μετὰ ἀπὸ τὸ ὕψιστον σημεῖον ὀριμάνσεως, ἡ πτητικὴ ἰκανότης τούτων παρουσιάζει ἔμφανῶς προοδευτικὴν πτώσιν καὶ πρακτικῶς μὴ διαφέρουσιν ἀπὸ τὰς ἀρχικὰς παρατηρήσεις ἐπὶ τοιούτων πτήσεων. Παρόμοιαι πτώσεις, ὡσαύτως σχετιζομένας μὲ τὴν ἡλικίαν, παρατηρήθησαν καὶ εἰς τὴν ἔντασιν τοῦ ἀρχικοῦ ἐνζύμου παραγωγῆς ἐνεργείας διὰ τοὺς μῦς τῆς καρδίας εἰς λευκοῦς ἄρρενας γηραλέους ποντικούς (ΓΠ). Ἡ ἐνέργεια αὕτη εἰς τὰ ἡλικιωμένα ζῶα (HZ) φαίνεται νὰ εἶναι ἀνάλογος μὲ τὸν βαθμὸν χρησιμοποίησεως τοῦ γλυκογόνου, παρὰ μὲ τὴν περιεκτικότητα τούτου εἰς τοὺς ἰστούς τοῦ σώματος τούτων. Ἐκ τούτου καθίσταται πρόδηλον, ὅτι χρειάζονται περισσότεραι μελέται πρὸς ἀκριβῆ καθορισμὸν τῶν μεταβολῶν τῆς δραστηριότητος τοῦ ἐνζύμου τοῦ βιοχημικοῦ συστήματος, τὸ ὅποιον εἶναι συνδεδεμένον μὲ τὴν χρήσιν τῶν ἐν ἐναποθέσει ὕδατανθράκων τοῦ σώματος.

Οἱ μῦς τῆς πτήσεως, οἱ ἔχοντες βασικὴν δομὴν καὶ βιοχημικὰς ιδιότητας, ἀναλόγους πρὸς τὰς τῶν τοιούτων τῶν ἀνωτέρων σπονδυλωτῶν, συμπεριλαμβανομένου τοῦ ἀνθρώπου, ἀποτελοῦν, ὡς ἐκ τούτου ἐν πρακτικὸν σύστημα διὰ σχετικὰς ἐπὶ τοῦ γήρατος ἐρεῦνας. Πράγματι αἱ ἀρχαὶ αὗται ἀποτέλεσαν τὰς βάσεις διὰ περαιτέρω μελέτας ἐπὶ τῶν ἀποδόσεων τῶν σκελετικῶν μυῶν καὶ τοῦ μυοκαρδίου εἰς τὰ σπονδυλωτὰ κατὰ τὸ γῆρας. Σημειωτέον ὅτι κατὰ τοῦτο παρατηρεῖται ὡσαύτως καὶ ποιά τις ἐπιβράδυνσις τῶν κινήσεων καὶ τῆς ἰκανότητος τῶν ὀφθαλμῶν τοῦ ἀνθρώπου διὰ νὰ προσαρμοσθοῦν εἰς τὴν ἐκ τοῦ σύνεγγυς ὄρασιν.

—Διαταραχαὶ Μεταβολισμοῦ: Τὸ ζήτημα τοῦτο ἀπέκτησεν δημοτικότητα μὲ τὴν κοινὴν διαπίστωσιν, ὅτι καὶ ὁ μεταβολισμὸς ἐλαττοῦται κατὰ τὸ γῆρας εἰς τὰ κατώτερα ζῶα, ὅπως καὶ εἰς τὸν ἀνθρώπον. Ἡ ἀρχικὴ διαπίστωσις ἐγένετο εἰς τὰ νεαρὰ ζῶα τῶν εἰδῶν *Coelenterates* καὶ *Crustaceans* κατόπιν παρατηρήσεως, ὅτι ταῦτα ἦσαν περισσότερον εὐαίσθητα εἰς τὰς διαφόρους τοξίνας, πρᾶγμα ὅπερ ὑπονοεῖ τὴν ὑπαρξιν εἰς ταῦτα ἀυξημένου μεταβολισμοῦ. Βραδύτερον κατέστη φανερόν, ὅτι, ὁ βαθμὸς τοῦ μεταβολισμοῦ ἐλαττοῦται μὲ τὴν ἡλικίαν τοῦ ζώου -ὅπως ἡ ταχύτης, ὡς ἐλέχθη, τῆς πτήσεως εἰς τὰ πτηνὰ ἐλαττοῦται μὲ τὸ γῆρας- ἐν συγκρίσει μὲ τὸν τοιοῦτον τὸν παρατηρούμενον εἰς τὸ ἀρχικὸν στάδιον τῆς ζωῆς των.

Ἡ γενικὸς μεταβολισμὸς τοῦ σώματος ἐμελετήθη μὲ τὸ γνωστὸν μεταβολόμετρον τοῦ Warburg διὰ τῆς μετρήσεως, ὑπὸ ἐλεγχόμενας συνθήκας τοῦ ἐκπνεομένου ἀέρος, εἰς τὴν μονάδα τοῦ χρόνου. Ὁ βαθμὸς (rate) τοῦ μεταβολισμοῦ καθορίζεται, ὡς γνωστὸν, μὲ τὴν μετρήσιν τῆς ταχύτητος τῆς καταναλώσεως τοῦ ὀξυγόνου καὶ τῆς παραγωγῆς διοξειδίου τοῦ ἀνθρακος, ὡς καὶ τῆς σχετικῆς θερμότητος. Καίτοι εἰς τοὺς γέροντας ἡ ἐλάττωσις τοῦ μεταβολισμοῦ

είναι ως έλέχθη καταφανής, έν τούτοις είς άλλα ζώα (ποντικούς) αί σχετικοί έρευναι δέν συμφωνοῦν άπολύτως. Αί παρατηρηθεΐσαι διαφοραί, ως φαίνεται, όφείλονται έν μέρει είς διακυμάνσεις τής λειτουργίας τής ύποφύσεως. Σχετικώς, δύναται νά λεχθῆ, ότι αί άρχικαί γενικαί έρευναι μεταβολισμού τοῦ σώματος, αΐτινες κατέδειξαν σημαντικάς μεταβολάς μέ τήν πρόοδον τοῦ γήρατος, συνεπληρώθησαν ἤδη καί μέ μετρήσεις παραλλαγῶν μεταβολισμού, τόσον είς τά όργανα, όσον καί είς τούς ίστους, είς τό ύψος κυτταρικῶν καί μοριακῶν έπιπέδων, χωρίς νά παραμεληθοῦν καί αί σχετικοί τοιαῦται έπί τῶν είδικῶν ένζυματικῶν συστημάτων.

Ώσαύτως, πολλά άλλα θέματα έχουν μελετηθῆ έπαρκῶς έν σχέσει μέ τό γήρας, όπως ἡ λειτουργική υπερτροφία τῶν όργάνων, ό δύσκολος κανονισμός τής θερμοκρασίας τοῦ σώματος, ἡ δέσμευσις τοῦ Ca είς τούς ίστους, ἡ τάσις τῶν ίνῶν τοῦ κολλαγόνου (collagenous fibers) πρός ένωσιν μετά τῶν ραδιοενεργῶν στοιχείων (Ca-45, Na-24 K-42 καί I-131) κατά τās θερμοκάς συσπάσεις τῶν μυϊκῶν μαζῶν, αί βιολογικαί άντιδράσεις είς χαμηλά έπίπεδα άκτινοβολίας, ἡ αύξησης περιεκτικότητας άσβεστίου είς τούς χυμούς τοῦ σώματος, ἡ έναπόθεσις τούτου είς τόν μεσαίον χιτώνα (media) τής άορτῆς, ἡ κατάλληλος διαίτα διά τό γήρας, ως καί παλιά άλλα βιολογικά προβλήματα, σχέσιν έχοντα μέ τά γηράσκοντα κύτταρα καί τά μόρια αὐτῶν κτλ., τά όποια δυστυχῶς δέν εΐναι δυνατόν νά συζητηθοῦν ένταῦθα.

Μελαγχρωστική Διήθησις (Pigmentation). Ως ἤδη έλέχθη μέ τήν πρόοδον τοῦ γήρατος παρατηρεΐται πτύχωσις τοῦ δέρματος μέ διάχυτον έναπόθεσιν (ένδειξις πλημμελοῦς μεταβολισμού) χρωστικῶν κοκκίων έντός τοῦ πρωτοπλάσματος τῶν κυττάρων πλειόνων όργάνων, καί ειδικώτερον τῶν μυῶν (σκελετικῶν-καρδίας), τοῦ έγκεφάλου καί τῶν νεύρων. Ἡ οδσία τῶν τοιοῦτων χρωστικῶν κοκκίων εΐναι γνωστή ως λιποφουξίνη, (ΛΦ). Ἡ δομή όσον καί ἡ σύνθεσις ταύτης δύναται νά ποικίλη άναλόγως τοῦ είδους τοῦ ζώου. Ὁ τρόπος τής έπακριβοῦς συνθέσεως τής ΛΦ δέν έχει καθορισθῆ τελείως, ό δέ άκριβῆς συσχετισμός μεταξύ έναποθέσεως ταύτης καί τής κανονικῆς λειτουργίας τοῦ προσβληθέντος όργάνου παραμένει σχεδόν άνεξακριβωτός. Οὐχ ἤττον διά τόν σχηματισμόν τής ΛΦ, ύπάρχουν καί τινες έξηγήσεις. Οδτω, μερικοί θεωροῦν ταύτην, ως ύποπροϊόν τής ύπεροξειδώσεως τῶν άκορέστων λιπαρῶν όξέων, προκαλουμένων ύπό τῶν έλευθέρων ριδικῶν (Βλ. σ. 35), όταν τά λυσόσωμα (τά όργανίδια τοῦ κυττάρου, τά όποια περιέχουν δυναμικά ένζυμα πρός διάσπασιν άχρήστου ὕλικου) άδυνατοῦν ν' άπαλλαγοῦν τῶν καταλοίπων τούτων. Ἄλλοι φρονοῦν, ότι, έπειδή παρατηρεΐται έναπόθεσις τής ΛΦ πέριξ μικρῶν σωρῶν μιτοχονδρίων, αὐτη εΐναι τό αποτέλεσμα τοῦ έκφυλισμοῦ τῶν όργανιδίων τούτων μέ έπακόλουθον τήν συσσώρευσιν άδιαλύτων λιπαρῶν όξέων. Οὐχ ἤττον, μέ τήν ἡλικίαν άναντιρρήτως λαμβάνει χώραν προοδευτικῆ έναπόθεσις ΛΦ είς τούς ίστους τῶν ζώων. Ειδικώτερον, παρετηρήθη, ότι είς τόν γηράσκοντα σκύλον ύπάρχει γραμμική αύξησης έναποθέσεως χρωστικῶν κοκκίων, άνερχομένη είς 0,35% κατ' έτος καί κατά μονάδα όγκου τοῦ μυοκαρδίου τούτου. Σημειωτέον ότι έπί τοῦ ζητήματος τούτου δίδεται μεγάλη ση-

μασία, διότι εις τὸ ζῶον τοῦτο ἡ ἑναπόθεσις αὐτῆ εἶναι κατὰ $5\frac{1}{2}$ φορές ταχύτερα τῆς τοῦ ἀνθρώπου, μὲ τὸ $1/5$ διαρκείας τῆς ζωῆς του. Παρόμοιος συσχετισμὸς μεταξὺ ἑναποθέσεως χρωστικῆς οὐσίας καὶ γήρατος παρατηρήθη καὶ εἰς πολλὰ ἀσπόνδυλα, ἔντομα καὶ πρωτόζωα.

Μεταβολικαὶ διαταραχαὶ Πρωτεϊνῶν: Ὡς γνωστὸν, αἱ βλάβαι εἰς τὰ ζῶα προκαλοῦν αὐξήσιν ἀπεκκρίσεως ἄζωτου εἰς τὰ οὖρα, λόγω τῆς μεγαλυτέρας ἀπωλείας πρωτεΐνης ἐκ τοῦ σώματος. Οὕτω, ἐκ τοῦ προκαλουμένου ἀρνητικοῦ ἰσοζυγίου ἄζωτου καὶ κατὰ τὴν γεροντικὴν ἡλικίαν, ἡ ἴασις τραυμάτων δύναται νὰ παρεμποδισθῆ περισσότερον καὶ τοῦτο προέκυψεν, ἐξ ἐρεύνης ἐπὶ τοῦ μεταβολισμοῦ τῶν πρωτεϊνῶν καὶ τῆς ἐπιδράσεως τῆς ἐντάσεως (Stress) εἰς ΓΠ ὑποβλήθέντας εἰς τραυματισμὸν ὑπὸ ἀναισθησίαν. Ἐκτὸς τῆς αὐξήσεως τῆς ἐκκρίσεως ἄζωτου παρατηρήθη καὶ ἐλλάττωσις χαλκοῦ, μαγγανίου καὶ κασσιτέρου εἰς τὸ ἥπαρ. Ἡ εἰς ἄζωτον ἀπώλεια ὁμοῦς ἦταν δυνατόν νὰ ἐλαττωθῆ διὰ τῆς προσθήκης 2 ἀμινοξέων, ἀργινίνης καὶ γλυσίνης, εἰς τὴν δίαιτά των. Αἱ παρατηρήσεις αὗται ἀσφαλῶς παρουσιάζουν ἐνδιαφέρον καὶ διὰ τοὺς χειρουργοὺς πρὸς καθορισμὸν τῆς καταλλήλου διαίτης κατὰ τὴν μεταχειρουργικὴν περίοδον πρὸς ταχύτεραν ἀνάρρωσιν τῶν ἀσθενῶν των.

—Ρύθμισις Μεταβολισμοῦ Ὑδατανθράκων (ΥΑ) καὶ Λιπιδίων: Ἡ ἐλαττωματικὴ ρύθμισις τοῦ μεταβολισμοῦ τῶν ΥΑ καὶ λιπιδίων μὲ τὴν πρόοδον τῆς ἡλικίας φαίνεται νὰ συσχετίζεται στενῶς μὲ 2 γνωστὰς ἀλλὰ καὶ σοβαρὰς νόσους τοῦ ἀνθρώπου, τὸν διαβήτην καὶ τὴν ἀρτηριοσκλήρωσιν. Καὶ ἐνῶ αἱ νόσοι αὗται ἀποτελοῦν διαταραχὰς, ὀφειλομένας εἰς πλείονας παράγοντας, μεταξὺ τῶν ὁποίων εἶναι δυνατόν νὰ ἐμπλέκωνται οἱ γενετικοὶ καὶ οἱ τοῦ περιβάλλοντος τοιοῦτοι, ἐν τούτοις ἡ ἐνέργεια τῶν ἐσωτερικῶν τοιούτων ἐπὶ τοῦ γήρατος, ὡς πιστεύεται, δὲν εἶναι ἀμέτοχος εἰς τὴν αἰτίαν τῶν νόσων τούτων. Οὕτω πλείστα μελέται μὲ τοὺς πληθωρικοὺς δυτικούς πληθυσμοὺς δεικνύουν μὲ τὴν ἡλικίαν αὐξήσιν ἐπιπέδων γλυκόζης εἰς τὸ αἷμα. Αὕτη, ἀποδιδόμενη ὁπῶς ὁ Ζαχαροδιαβήτης εἰς τὴν συνυπάρχουσαν παχυσαρκίαν, προκαλεῖ μὲ τὴν ἡλικίαν αὐξήσιν τῆς περιφερειακῆς ἀντιστάσεως τῶν ἰσθῶν εἰς τὴν ἐνέργειαν τῆς ἰνσουλίνης διὰ τὸν μεταβολισμὸν τῆς, μὲ ἀποτελέσμα τὴν δημιουργίαν ἀντιρρόπου (compensatory) ὑπερινσουλινισμοῦ. Μὲ τόσον ὁμοῦς ὑψηλὰ ἐπίπεδα, οἱ δέκατι τῆς ἰνσουλίνης δὲν εἶναι δυνατόν νὰ ρυθμισθοῦν ἐπαρκῶς καὶ οὕτω δημιουργεῖται ἀρχικῶς αὐξήσις ταύτης μὲ ὑπερινσουλιναιμίαν καὶ τελικῶς μέχρις οὗ τὰ β' κύτταρα τοῦ παγκρέατος ἀδυνατοῦν νὰ ἱκανοποιήσουν τὰς εἰς ἰνσουλίνην ἀπαιτήσεις, ἀντιδραστικὴ ἀνεπάρκεια ἰνσουλίνης (reactive insulin deficiency). Ἐκ παραλλήλου, ὡς ἤδη ἐλέχθη, κατὰ τὰς μελέτας μὲ διαφόρους πληθυσμοὺς παρατηρήθη, ὅτι ἡ χοληστερόλη καὶ τὰ τριγλυκερίδια (ΤΓ) αὐξάνουν μὲ τὴν ἡλικίαν. Μάλιστα εἰς τοὺς ΗΠ ἡ αἰτία τοῦ γήρατος ὀφείλεται, κατὰ τινὰς εἰς τὴν ἐλάττωσιν τῆς ἀπομακρύνσεως ταύτης. Ὁ μηχανισμὸς, βάσει τοῦ ὁποίου ἡ παχυσαρκία προκαλεῖ τὴν αὐξήσιν τῶν δύο τούτων στοιχείων ἴσως νὰ συσχετίζεται καὶ μὲ τὴν προωθητικὴν ἐνέργειαν τῆς ἰνσουλίνης εἰς τὴν ὑπὸ τοῦ ἥπατος σύνθεσιν λιποπρωτεϊνῶν. Πρὸς τούτοις ὑπάρχουν πλείονες θεωρίαι διὰ τῶν ὁποίων γίνονται προσπάθειαι ἐξηγήσεως τοῦ τρόπου κατὰ τὸν ὁποῖον τὰ ἠϋξημένα ἐπίπεδα τῶν κυκλοφορούντων ΤΓ τῆς

χοληστερίνης και τής γλυκόζης προδιαθέτουν εις την άθηρωματοσκλήρηνσιν. Σχετικῶς πρὸς τοῦτο, ἡ γνωστὴ θεωρία περὶ ἀντιδράσεως εις τὸν τραυματισμὸν ὑποδεικνύει ὅτι τὸ ἀρχικὸν σημεῖον βλάβης πραγματοποιεῖται εις τὰ ἐνδοθηλιακὰ κύτταρα μὲ ἀποτέλεσμα τὸν πολλαπλασιασμὸν τῶν λεῖων μυϊκῶν κυττάρων εις τὸ ἔσω ὑπένδυμα τῶν αἱματοφόρων ἀγγείων καὶ τελικῶς μὲ «Ἰασιν», τὴν πάχυνσιν τοῦ ἔσω χιτῶνος. Ἄλλαι θεωρίαι πρὸς ἐξήγησιν τούτου εἶναι ἡ μονοκλωνικὴ γήρανσις καὶ ἡ λυσοσωμικὴ τοιαύτη.

Αἱ εἰς τὸ ΝΙΑ τελευταίως ἐκτελεσθεῖσαι πρὸς τοῦτο ἔρευναι κατέληξαν εις τὸ συμπέρασμα, ὅτι ἡ ἰνσουλίνη καὶ αἱ λιποπρωτεῖναι χαμηλῆς πυκνότητος (low density lipoproteins) ἢ (LDL) αὐξάνουν τὸν πολλαπλασιασμὸν τῶν λεῖων μυϊκῶν (ΛΜ) κυττάρων. Ὁ δεσμὸς ὁμοῦ τῶν LDL δὲν ἐλαττοῦται μὲ τὴν ἡλικίαν τοῦ δωρητοῦ. Ὡς ἐκ τούτου τὰ ΛΜ κύτταρα δὲν προστατεύονται ἀπὸ τὴν ἐπαφὴν τῶν μὲ τὰς LDL. Ἐν τούτοις ἡ ἀποδόμησις τῶν LDL ὑπὸ τῶν κυττάρων τούτων φαίνεται ὅτι ἐλαττοῦται μὲ τὴν ἡλικίαν, ἥτις δυνατὸν νὰ συνδέεται καὶ μὲ τὴν συσσώρευσιν κυτταρικῶν λιπιδίων. Ἐν περιλήψει, ἡ ρύθμισις τῶν ΥΑ καὶ τῶν λιπιδίων μὲ τὴν ἡλικίαν δύναται νὰ θεωρηθῆ κατὰ τὴν ἑρμηνείαν τῶν ἐρευνητῶν, ἂφ' ἑνὸς μὲν ὡς προώθησις δημοουργίας ὑπερτροφίας λιπσοφαιρίων καὶ ἂφ' ἑτέρου εἰς «ἐπιθέσεις», λόγω τῆς ὑπεργλυκαιμίας καὶ τῆς ὑπερλιπιδαιμίας, κατὰ τῶν εὐαισθητῶν ἰσθῶν, μεταξὺ τῶν ὁποίων, ὡς φαίνεται, συγκαταλέγονται καὶ τὰ τοιχώματα τῶν ἀρτηριῶν.

—Μεταβολαὶ Συνεταωτικοῦ Ἰστοῦ (ΣΙ), Κολλαγόνου: Ὁ ἰστός οὗτος, ὡς γνωστὸν, ἀποτελεῖται κυρίως ἀπὸ κολλάγονον, περιλαμβάνον συμπλέγματα ἐλαστίνης καὶ ἀπὸ πρωτεογλυκίδας (proteoglycans). Το κολλαγόνον εὐρίσκεται ἐν ἀφθονίᾳ εἰς τὸ σῶμα καὶ ἀποτελεῖ τὰ 28-33% τῆς ὅλης πρωτεΐνης τοῦ σώματος καὶ σχεδὸν τὰ 6% τοῦ βάρους τούτου. Ὁ ΣΙ ἔθεωρεῖτο ἀνέκαθεν ὡς σημαντικὸς στόχος διὰ τὴν μελέτην τῶν ἐπεξεργασιῶν τοῦ γήρατος. Τοῦτο βεβαίως ὀφείλεται κυρίως εἰς τὸ γεγονός, ὅτι αἱ κλινικαὶ ἐκδηλώσεις τοῦ γήρατος, αἱ προερχόμεναι ἀπὸ διαταραχὰς τῆς δομῆς τοῦ ΣΙ ἢ τῆς λειτουργίας του καθίστανται ἀρχικῶς ἐμφανεῖς εἰς τὸν ἰστὸν τοῦτον (πτύχωσις δέρματος, ρυτίδωσις προσώπου, ἐλάττωσις ἐλαστικότητος τενόντων καὶ δεσμῶν, τάσις πρὸς μωλωπισμοὺς καὶ διαρρήξεις αἱμ. ἀγγείων κτλ.). Ἔτεροι λόγοι ἐνδιαφέροντος εἶναι, κατὰ τὰς ἀπόψεις τοῦ ΝΙΑ καὶ ἡ χαμηλὴ μεταβολικὴ μετατροπὴ τοῦ κολλαγόνου εἰς τοὺς μὴ αὐξανομένους ἰστοὺς, τὸ εὐαίσθητον τῆς δομῆς τούτου εἰς ἀνωμάλους μεταβατικὰς ἐπιδράσεις καὶ ὁ μεγάλος ἀριθμὸς τῶν μετὰ τὴν «γεν. μετάφρασιν» (Posttranslational) ἰσοηλεκτροδυναμικῶν μετατροπῶν, ἥτοι τῶν τοιούτων τοῦ γενετικοῦ κανονισμοῦ «μεταφράσεων», αἱ ὁποῖαι ἀπαιτοῦνται διὰ τὴν παραγωγὴν κανονικῶν ἰνῶν κολλαγόνου. Μεταξὺ τῶν εὐαρίθμων τούτων μετατροπῶν διὰ τὴν σύνθεσιν τοῦ κολλαγόνου ἡ peptidyl-hydroxylation ἐμελετήθη ἰδιαιτέρως. Αὕτη λαμβάνει χώραν κατὰ τὴν σύνθεσιν καὶ εἰς τὴν ἀρχὴν τῆς παραγομένης πολυπεπτιδικῆς (polypeptide) ἀλύσεως. Κατὰ ταύτην ἡ hydroxyproline εἶναι ἀναγκαία διὰ τὴν κανονικὴν θερμικὴν σταθεροποίησιν τοῦ ἔλικος τοῦ κολλαγόνου, ἐνῶ ἡ hydroxylysine λαμβάνει μέρος εἰς τὰς μεταξὺ τῶν ἀλύσεων ὑπαρχούσας σταυροειδεῖς συνδέσεις (crosslinks) τοῦ ὡς ἄνω ἰστοῦ. Εἰς καλλιέργειαν νέων καὶ παλαιῶν WI-38 ἰνοβλα-

στῶν εὐρέθη ὅτι ὁ ἔλεγχος τῆς protyl-hydroxylation ἐξαρτᾶται ἀπὸ τὴν ἡλικίαν. Γενικῶς εὐρέθη ὅτι οἱ ἐπιδεδεικτικοὶ σμικρύνσεως διασταυρωτικοὶ δεσμοὶ μὲ aldimesines τῶν ἰστῶν τοῦ κολλαγόνου ἀντικαθίστανται εἰς τοὺς παλαιοὺς ἰστοὺς ὑπὸ τοιοῦτου ἀκαθορίστου δομῆς. Σχετικῶς μὲ τὴν σύνθεσιν τοῦ κολλαγόνου ἐγένοντο καὶ προσπάθειαι διὰ νὰ ἐξακριβωθῇ ἡ δυνατότης μεταβολῆς τῆς συνθέσεως τῶν διαφόρων τύπων κολλαγόνου κατὰ τὸ γῆρας, δεδομένου ὅτι ὑπάρχουν γενετικῶς καὶ δομικῶς διαφορετικὰ εἶδη τούτου εἰς τὸ αὐτὸ ἄτομον καὶ ὅτι ὁ σχετικὸς ρυθμὸς συνθέσεως τούτου, τουλάχιστον τῶν 2 ἐκ τῶν 4 τύπων τούτου τῶν I καὶ III, μεταβάλλεται κατὰ τὴν κανονικὴν ἀνάπτυξιν. Οὕτω ὑπάρχει πιθανότης μὲ τὴν πρόοδον τοῦ γήρατος νὰ μεταβάλεται καὶ ἡ σύνθεσις τῶν ἀνωτέρω τύπων κολλαγόνου, ἐν σχέσει μὲ τὰς κανονικὰς ἀναλογίας, γεγονός ὃπερ θὰ ἠδύνατο νὰ ἔχη ἐνδιαφέροντα ἐπακόλουθα διὰ τὴν δομὴν τῆς λειτουργίας τοῦ ΣΙ. Ὡσαύτως, ἐμελετήθη καὶ τὸ δίκτυον πρωτεΐνης, τὸ σχετιζόμενον μὲ τὴν ἐπιφάνειαν τοῦ κυττάρου τοῦ ΣΙ. Τὸ δίκτυον τοῦτο ἀποτελεῖται ἀπὸ κολλαγόνον τὴν ἰνοδικτύνην (fibronectin) πιθανῶς ἀπὸ πρωτεογλυκίδας (proteoglycans) καὶ ἄλλας δομικὰς γλυκοπρωτεΐνας, τὸ ἐξωτερικὸν δίκτυον πρωτεΐνης δυνατόν νὰ καθορίζη μερικῶς ἰδιότητάς τινας τοῦ κυττάρου. Ἐκ τῶν σχετικῶν ἐρευνῶν ἀπὸ τὴν αἰγίδα τοῦ ΝΙΑ εὐρέθη ὅτι οἱ ἰνοβλάσται τοῦ δέρματος τοῦ ἀνθρώπου (φάσεως III=τῶν γηρασκόντων) περιέχουν περισσοτέραν ποσότητα ἰνοδικτύνης ἀπὸ τοὺς ἱκανοὺς πρὸς πολλαπλασιασμόν τοιοῦτους (φάσεως I=τῶν νεαρῶν). Τοῦτο πιθανόν νὰ εἶναι τὸ ἀποτέλεσμα συσσωρεύσεως τῆς γλυκοπρωτεΐνης ταύτης, ἀλλὰ δυνατόν εἶναι καὶ ν' ἀποτελῇ ἔνδειξιν διὰ τὸν τρόπον τῆς συγκρίσεως μεταξὺ συνθέσεως καὶ ἀναδομῆσεως ταύτης, τόσον εἰς τὰ νέα, ὅσον καὶ εἰς τὰ γηράσκοντα κύτταρα. Τοιαῦτα μὲ τὴν ἡλικίαν συνδεόμεναι μεταβολαὶ εἰς τὸ περίβλημα τοῦ κυττάρου *in vivo*, αἵτινες συνήθως ἐκδηλοῦνται μὲ πάχυνσιν τῆς βασικῆς μεμβράνης π.χ. τοῦ Βομμανεῖου ἐλύτρου καὶ τῶν ἄλλων ἐπιθηλιακῶν κυττάρων, εἶναι δυνατόν, ὡς γνωστὸν, νὰ ἐπιδράσουν ἐπὶ τῆς λειτουργίας τούτων, ὡς καὶ τῆς τοῦ ὑποκειμένου ἰστοῦ.

—Ἐνζυματικαὶ Ἀλλοιώσεις εἰς τοὺς γηράσκοντας Ὅργανισμοὺς: Ἐνζυμὰ τινά, τὰ ὁποῖα ἀπεμονώθησαν ἀπὸ γηράσκοντας ὄργανισμοὺς, ἔδειξαν ἀναντιρρήτως, ὅτι κέκτῃται ἰδιότητος μικροτέρας εἰδικῆς ἐνεργείας, ἥτοι ἔχουν κατωτέραν καταλυτικὴν ἱκανότητα ἀπὸ τὰ ἐκ τῶν νέων ἀτόμων προερχόμενα τοιαῦτα. Τὰ ἐνζυμα, τὰ ὁποῖα ὡς ἀποδείχθη, ἡλλοιώθησαν εἰς γηράσκοντας ὄργανισμοὺς τῶν ἐλευθέρως ζώντων νηματοειδῶν παρασίτων (*Turbatrix aceti*) περιλαμβάνουν τὴν isocitrate lyase, τὴν phosphoglycerate kinase, τὴν ἐνολάσην (enolase), καὶ ἀλδολάσην (aldolase), καθὼς καὶ τὴν ἡπατικὴν superoxide-dismutase εἰς τοὺς ποντικούς, καὶ τὴν μυϊκὴν καὶ καρδιακὴν aldolase εἰς τοὺς ἐπιμύς. Ἐν τούτοις, ἄλλα ἐνζυμα παραμένουν ἀμετάβλητα κατὰ τὸ γῆρας, ὅπως ἡ B-aldolase τοῦ ἥπατος τοῦ ποντικοῦ ἢ ἡ creatine-Kinase τῶν μυῶν τοῦ ἀνθρώπου.

Ὡς πρὸς τὸ εἶδος τῆς ἐνζυματικῆς ἀλλοιώσεως δύναται νὰ λεχθῇ, ὅτι αὐτὴ πιθανόν νὰ λαμβάνει χώραν εἰς μίαν ἐκ τῶν δύο ἐπεξεργασιῶν τῆς πρωτεϊνικῆς συνθέσεως, ἥτοι τῆς διαταράξεως τῆς σειρᾶς συνθέσεως ταύτης ἢ τῆς

μετασυνθετικής μετατροπής. Ἡ πρώτη βασίζεται ἐπὶ τῆς θεωρίας (Orlez) τῆς παραδεχομένης, ὅτι σφάλμα τι εἰς τὸ σύστημα συνθέσεως, τῆς πρωτεΐνης προκαλεῖ ἕτερον τοιοῦτον εἰς τὴν παραγομένην τοιαύτην. Ἐάν, ἐν τοιοῦτον σφάλμα ἤθελεν συμβῆ εἰς τὴν σύνθεσιν πρωτεΐνης, θὰ ἦτο λογικὸν, νὰ παρατηρηθῆ συσσώρευσις τοιοῦτων ἐλαττωματικῶν πρωτεϊνῶν, τῶν λαθῶν καταστρωφῆς (error catastrophe) εἰς τοὺς γηράσκοντας ὀργανισμούς. Ἐν τούτοις, αἱ τελευταῖα ἔρευναι ἀπέδειξαν ὅτι τοιαύτη σύνθεσις ἐσφαλμένων πρωτεϊνῶν δὲν λαμβάνει χώραν μὲ τὴν ἡλικίαν. Ὁ δεῦτερος τρόπος, ὁ τῆς μετασυνθετικῆς μετατροπῆς φαίνεται περισσότερο πιθανός, καίτοι ὑπάρχουν περιορισμοὶ εἰς τὸν μηχανισμόν, βάσει τοῦ ὁποίου δύναται τοῦτο νὰ ἐκτελεσθῆ. Διὰ τοῦτο αἱ σχετικαὶ ἔρευναι ἐξακολουθοῦν πρὸς ἐξεύρεσιν σαφεστέρων πορισμάτων.

Ὅσον ἀφορᾷ τὴν πηγὴν τῆς ἀλλοιώσεως τῶν ἐνζύμων, αἱ σχετικαὶ ἔρευναι ὡσαύτως δὲν κατέληξαν εἰς σαφῆ συμπεράσματα. Ἐκεῖνο ὅπερ εὐρέθη δίδει ἐνδείξεις διὰ μίαν ἐπιβράδυνσιν τῆς μετατροπῆς, ἢ μίαν τρόπον τινα χωλαίνουσαν, πρωτεϊνικὴν σύνθεσιν συνδεομένην μὲ τὴν ἡλικίαν, πᾶγμα, ὅπερ εἶναι ἐν ἁρμονίᾳ καὶ μὲ τὴν ἰδέαν, ὅτι τὰ ἐνζυμα ὑφίστανται ἀλλοιώσεις ἀπὸ τῆς ἐνάργεως τῆς περιόδου τοῦ γήρατος.

—Γεροντολογικαὶ Ἐρευναι εἰς Καλλιεργούμενα Κύτταρα: Ἡ εἰς τὸ προηγούμενον ἄρθρον ἀναφερομένη χρησιμοποίησις καλλιεργειῶν κυττάρων πρὸς μελέτην τοῦ γήρατος, καὶ τῶν ἄλλων δυσλύτων βιολογικῶν προβλημάτων ἐπέδειξεν τὴν δυνατότητα ἐπιτεύξεως ἐναριθμῶν πλεονεκτημάτων καὶ διὰ τοῦτου ἡ σχετικὴ τεχνικὴ προωθήθη ταχέως εἰς σημαντικῆς δυναμικότητος ὄργανον διὰ τὴν διείσδυσιν εἰς τὰ τῆς φύσεως ἀόρητα. Οὕτω, ἡ χρῆσις καλλιεργειῶν κυττάρων θὰ ἐξακολουθῆ ἀξαναομένη ἀλματωδῶς, ἐκτὸς ἐὰν τὰ χρηματικά μέσα διὰ τὰς σχετικὰς ἐρεῦνας εἰς τὸν τομέα τοῦτον, ἤθελον περιορισθῆ, εἴτε λόγῳ ἐλλείψεως πιστώσεων, εἴτε λόγῳ ἀνεπαρκοῦς κατανοήσεως τῆς σπουδαιότητος ταύτης.

Πρὸς κατάδειξιν τῶν προόδων εἰς τὸν τομέα τοῦτον τῆς κυτταροκαλλιεργείας κρίνεται σκόπιμον, ὅπως περιληφθοῦν ἐνταῦθα μερικὰ στοιχεῖα σχετικὰ μὲ τὰς ιδιότητας καὶ τὴν λειτουργίαν τῶν κυττάρων, γνωσθέντα ἀπὸ τὰς τελευταίας ἐρεῦνας τῆς γεροντολογίας, τῆς ἄλλως θεωρουμένης ὡς «τὸ γῆρας ὑπὸ τὴν ὕελον», ἥτις ὡς ἐλέχθη, ἀποτελεῖ ἐνδιαφέρουσα εἰδικότητα διὰ τὴν καθόλου μελέτην τῶν ζητημάτων τούτου. Σήμερον, ὡς γνωστὸν ἐπικρατεῖ ἡ ἰδέα, ὅτι αἱ ἔρευναι εἰς τὸ ἐπίπεδον τοῦ «ἀθίκτου ζώου», ὡς αὐταῖ ἀναφέρονται εἰς βιολογίαν τοῦ γήρατος, δίδουν ὀλιγότερον ἐνδιαφερούσας πληροφορίες ἐπὶ τῶν ἐπεξεργασιῶν τούτου, ἀπὸ τὰς μελέτας εἰς τὸ ἐπίπεδον τοῦ κυττάρου καὶ τῶν μορίων τούτου. Τὰ κύτταρα τῶν διαφόρων ζώων εἶναι δυνατόν τώρα νὰ «συγχωνευθοῦν καὶ νὰ ὑβριδιοποιηθοῦν» διὰ νὰ ἐπιτευχθῆ εἰς ἐνδιαφέρων συνδυασμὸς κυττάρων, ὅπως π.χ. ὁ τοῦ ἀνθρώπου-ἐπιμυδὸς καὶ σχεδὸν οἰουδήποτε ἄλλου ἐπιθυμητοῦ τοιοῦτου. Διὰ τοῦ τρόπου τούτου τὸ γενετικὸν ὕλικὸν καθίσταται δυνατόν νὰ μεταφερθῆ καὶ νὰ τοποθετηθῆ ἀλλαχοῦ, αἱ πολυπληθεῖς θέσεις τῶν γονιδίων νὰ καθορισθοῦν ἐπακριβῶς εἰς τὸν τοπογραφικὸν χάρτην τῶν χρωμοσώμων, τινὰ τῶν νέων γενετικῶν χαρακτηριστικῶν νὰ «διαδοθοῦν» καὶ τέλος ἐν πραγματικῶς ὀρθολογικὸν πρόγραμμα νὰ καταστρωθῆ διὰ τὴν

εκτέλεσιν γενετικής χειρουργικής ἐπὶ τῶν κυττάρων. Ἐκ παραλλήλου, αἱ ἐπὶ τῆς βιοκυτταρολογίας ἔρευναι προσέφερον καὶ ἀνάλογα «εὐεργετήματα» εἰς τὰ ζητήματα τῆς ἀνοσολογίας καὶ τῆς γενετικῆς, ἐκτὸς βεβαίως τῶν ἄλλων διευκολύνσεων αἱ ὅποια ἐπεβοήθησαν τὴν λύσιν εἰδικῶν προβλημάτων ὑγείας, ἐπιβίωσης καὶ γενικῶς βελτιώσεως τῆς ποιότητος τῆς ζωῆς τοῦ ἀνθρώπου. Τοῦτου ἔνεκεν οἱ χειρισμοὶ τῶν κυττάρων τὴν σήμερον εἶναι πολυπληθεῖς.

Ἐκ τῶν διαφορῶν ἔρευνῶν γενομένων εἰς τὴν Πολιτείαν τοῦ Colorado διὰ τὰς ιδιότητας τῶν πυρήνων τῶν κυττάρων εὐρέθη μέθοδος ὁμαδικῆς ἀφαιρέσεως τούτων διὰ τῆς χρήσεως οὐσίας τινός, προερχομένης ἐξ ἀποστάξεως μύκητος, τῆς κυτταροχαλαστίνης (Cytochalastin). Ἡ οὐσία αὕτη ἔχει τὴν ιδιότητα ν' ἀποβάλλῃ τὸν πυρήνα ἐξω τῆς μεμβράνης. Ἡ σχετικὴ ἐπεξεργασία διευκολύνεται διὰ φυγοκεντρήσεως WI-38 κυττάρων, εἰς μίαν ὑπερφυγόκεντρικὴν συσκευὴν, μέχρις οὗ αἱ δυνάμεις τῆς βαρύτητος (25.000 Gs) ὑπερνηκηθοῦν. Διὰ τοῦ τρόπου τούτου, ὁ πυρὴν προωθείται διὰ μέσου τοῦ πρωτοπλάσματος πρὸς τὴν μεμβράνην, ὅπου οὗτος, τῇ βοήθειᾳ τῆς κυτταροχαλαστίνης -B, προωθείται ἐξω ταύτης τελικῶς. Διὰ τῆς τεχνικῆς ταύτης 99% τῶν κυττάρων χάνουν τὸν πυρὴνα των. Τὰ ὑπόλοιπα κύτταρα 1% καθίστανται ἀνίκανα νὰ πολλαπλασιασθοῦν καὶ τοῦτο διὰ τῆς χρήσεως τῆς mitomycin-C. Ὡσαύτως, εἰς ἄλλα κύτταρα, προοριζόμενα διὰ διαφόρους χειρισμοὺς, καθίσταται δυνατὴ καὶ ἡ ἀκίνητοποίησις τῶν ἐνζύμων τοῦ πρωτοπλάσματος, ἄνευ βλάβης τοῦ πυρήνος, τῇ βοήθειᾳ δηλητηριώδους τινός οὐσίας, τῆς Iodoacetate. Μετὰ τοῦτο, διὰ τῆς χρήσεως ἀκίνητοποιηθέντος Sendai ἰοῦ, γίνεται συγχώνεσις δύο κυττάρων κατὰ βούλησιν. Οὕτω, κατὰ τὰς γενομένας ἀνακοινώσεις διαπιστώθη, ὅτι εἰς ὄλας τὰς περιπτώσεις πειραματισμῶν, ὁ ἀριθμὸς «διπλοειδῶν» κυττάρων (doublings) ἐλάμβανεν χώραν μόνον κατόπιν «προσταγῆς» τοῦ μεταμοσχευθέντος πυρήνος, γεγονός δ' ἔπερ κατὰ τινὰς, δύναται νὰ μεταφρασθῆ, ὡς θὰ γίνῃ λόγος ἀλλαχοῦ, μὲ τὸ ὅτι τὸ γενετικὸν πρόγραμμα τοῦ γήρατος ἔχει τὴν ἔδραν του εἰς τὸ DNA τοῦ πυρήνος. Τοῦτο συμφωνεῖ καὶ μὲ τὰς ἀπόψεις ἄλλων ἐρευνητῶν, οἱ ὅποιοι ἔχουν τὴν γνώμην, ὅτι, ἐὰν ἐκ τῶν διαφορῶν ἔρευνῶν προέρχεται πραγματικῶς εἷς λογικὸς ὑπαινιγμὸς ὡς πρὸς τὴν φύσιν τοῦ γήρατος, οὗτος πρέπει νὰ ἀναφέρεται εἰς τὸ σημεῖον τῆς συνδέσεως μεταξὺ τῶν παραγγελιῶν τοῦ «γενετικοῦ ἐγχειριδίου, ἦτοι τῶν κληρονομικῶν καταβολῶν (genome) τοῦ κυττάρου καὶ μιᾶς κάπως βασικῆς ἐπεξεργασίας, λαμβανούσης χώραν ἐντὸς τοῦ ὄργανισμοῦ, ἢ ὅποια καθορίζει τὸν ρυθμὸν καὶ τὴν πορείαν τοῦ γήρατος.

Ὡσαύτως τὰ μιτοχόνδρια, τὰ γνωστὰ ὄργανίδια, τὰ ὅποια λειτουργοῦν ὡς τέλειαι μηχαναὶ ἐνεργείας (λόγω τοῦ ὅτι ἐκεῖ λαμβάνει χώραν τὸ μεγαλύτερον μέρος τῶν ὀξειδωτικῶν ἀντιδράσεων, διὰ νὰ δίδῃ ζωὴν εἰς τὰ κύτταρα), εἶναι ὡσαύτως ἐνδιαφέροντα καὶ συντείνουν εἰς τὴν κατανόησιν τῶν ἐπεξεργασιῶν τοῦ γήρατος. Ἐκτὸς τούτων καὶ τὰ ἄλλα τμήματα τοῦ κυττάρου, ὡς προκύπτει ἐξ ἄλλων ἔρευνῶν, περὶ ὧν θὰ γίνῃ λόγος ἀλλαχοῦ, ἀποτελοῦν στόχον ἐνδιαφέροντος διὰ τὴν ἐπίτευξιν τοῦ ἀνωτέρω σκοποῦ.

Σχετικῶς μὲ τὰς καλλιέργειας κυττάρων *in vitro*, γνωστὸν τυγχάνει, ὅτι κατὰ τὰ μέσα τοῦ παρόντος αἰῶνος ἐπιστεῦετο ἀνεπιφυλάκτως (Cargel καὶ συ-

νεργάται), ότι κύτταρα τινά (ινοβλάσται όρνιθίου) ήτο δυνατόν νά διατηρηθούν πολλαπλασιαζόμενα εις καλλιέργειας έπ' άπειρον, ήτοι άνευ μειώσεως τής Ικανότητός των πρός πολλαπλασιασμόν. Έν τούτοις, κατά τās άρχάς τής βης δεκαετηρίδας του αιώνος τούτου άπεδείχθη ότι αι καλλιέργειαι κανονικών κυττάρων δέν είναι δυνατόν νά διατηρηθούν επί μακρόν. Συνήθως τά κύτταρα παρουσιάζουν τοπικώς μίαν άρχικήν περίοδον δυναμικού πολλαπλασιασμού διά νά εισέλθουν μετά τινά χρόνον (στατικής περιόδου) εις τήν φάσιν του γήρατος, χαρακτηριζομένην με τήν ελάττωσιν διχοτομήσεως, ήτις βαθμιαίως όδηγεϊ και εις τήν εξαφάνισιν τής καλλιέργειας. Έπανελημμένα έρευναι απέδειξαν τήν όρθότητα τής άνωτέρω παρατηρήσεως, δι' ό και έξήχθη τό συμπέρασμα ότι ή ελάττωσις τής Ικανότητας πολλαπλασιασμού τών κυττάρων ήτο ή έκδήλωσις του γήρατος εις τό επίπεδον τούτων. Οδτως, ώς φαίνεται τά κύτταρα έχουν περιορισμένην διάρκειαν ζωής. Αί ώς άνω παρατηρήσεις περι τής έπ' άπειρον διατηρήσεως τών κυτταροκαλλιιεργειών ήτο τό άποτέλεσμα, ώς διεπιστώθη βραδύτερον, τής έξ άμελείας προσθήκης, κατά τās συχνάς άνανεώσεις του θρεπτικού ύλικού νέων κυττάρων εις τās κανονικάς καλλιιεργείας τούτων. Έν τούτοις τό ζήτημα τούτο δέν φαίνεται νά έχει διευκρινισθή πλήρως άκόμη και τήν σήμεραν διότι υπάρχουν τελευταίως ένδειξεις ότι τά κανονικά κύτταρα του μυελού τών όστέων δύνανται νά διχοτομώνται έπ' άπειρον διά μοσχευμάτων τοιούτου Ιστού εις διαδοχικάς γενεάς τούτων. Έξ άλλου είναι γνωστόν, ότι όλα τά κύτταρα *in vitro* είναι δυνατόν νά μεταβληθούν και νά καταστούν άνώμαλα, συνήθως τή βοηθεία ίών ή άλλων παραγόντων, άκόμη και αυθορμητώς. Είς τās περιπτώσεις τούτας τά έν λόγω κύτταρα πολλαπλασιάζονται έπ' άόριστον και άνευ διακοπών διά νά μεταβληθούν εις κακοήθη ή καρκινικά τοιαύτα. Τοιούτου είδους χειρισμοί, ώς ενόνητον τυγχάνει, γίνονται με τόν σκοπόν νά διερευνηθή, και διά τούτου νά προληφθή, ό τρόπος τής μετατροπής τούτων έντός του σώματος, χωρίς ν' αποκλεισθή και ή πιθανότης έξαιρέσεως άλλων έπαφελών περιστατικών, ώς πρός τόν διέποντα τά φαινόμενα ταύτα μηχανισμόν.

Έκτός τών άνωτέρω άναφερομένων Ιδιοτήτων είναι γνωστόν πρό πολλού, ότι τά κύτταρα ζών και άνθρώπων, καλλιιεργούμενα εις τά συνήθη θρεπτικά ύλικά, παρουσιάζουν και Ιδιουρυθμίας, έξαρτωμένας έκ τής ηλικίας του δωρητού τούτων, ήτοι όσον τά κύτταρα προέρχονται από νεαρώτερα ζώα, τόσον μεγαλύτερος θά είναι ό αριθμός και μακροτέρα ή περίοδος τής διαιρέσεως τούτων εις τά θρεπτικά ύλικά: Τελευταίως ήρευνήθη και ή δομή του WI-38 κυττάρου, περι όδ ένγένετο έν άρχή λόγος. Η κανονική σειρά τής καλλιιεργείας τών κυττάρων τούτων άποτελεϊ έπίλεκτον ύλικόν διά τās έρευνας επί του γήρατος και τούτο λόγω του περιορισμένου όρίου επιβιώσεώς των (50 φορές διχοτομήσεως *in vitro*) και τής Ικανότητός των νά πολλαπλασιάζονται ενκόλως εις θρεπτικά ύλικά υπό συνήθεις συνθήκας. Τά κύτταρα ταύτα, τή βοηθεία, Ισχυροδ ήλεκτρονικού μικροσκοπίου έδειξαν και 3-διαστατικόν δίκτυον δομής. Λόγω τούτου γίνεται τώρα έρευνα διά τήν έξεύρεσιν τυχόν μεταβολών εις τήν δομήν τούτων, σχετιζομένην με τό γήρας.

Έτερον ένδιαφέρον γεγονός είναι και τό ότι, όταν κανονικά κύτταρα δέρ-

ματος χάνουν την ικανότητα πολλαπλασιασμού εις υγιές θρεπτικόν υλικόν, τούτο δὲν σημαίνει πάντοτε ἐκδήλωσιν γήρατος τῶν κυττάρων τούτων, ἀλλὰ πιθανὸν νὰ ἐρμηνεύη καὶ κατάστασιν διαφοροποιήσεως. Οὕτω, τὰ κύτταρα δύνανται νὰ ἐξακολουθοῦν ἐργαζόμενα καὶ νὰ ἐκτελοῦν νέας λειτουργίας. Ἡ μεταβολὴ ἢ διαφοροποίησις αὕτη εἶναι δυνατόν νὰ εἶναι παρομοία τῆς τοιαύτης τοῦ κυτταρικοῦ τύπου, ὅστις ἀποτελεῖ τὸ σῶμα τοῦ ζώου. Τοῦτο ὑποδεικνύει, ὅτι ἡ διαφοροποίησις, δύναται νὰ εἶναι ἡ αἰτία, ὅπως π.χ. εἰς τὴν περίπτωσιν τοῦ γήρατος, διότι τὸ κανονικόν κύτταρον χάνει τὴν ικανότητα πρὸς διαιρέσιν κατὰ τὰς συνήθεις καλλιέργειας. Σκόπιμον ὄθεν τυγχάνει ὅπως αἱ παρατηρήσεις αὗται ἐπεκταθοῦν εἰς ἄλλους τύπους κυττάρων καὶ ἐξιχνιασθῆ ὁ τρόπος τῆς διαφορᾶς καὶ ἀναπτύξεως τούτων ἐντὸς καὶ ἐκτὸς τοῦ σώματος τῶν διαφόρων εἰδῶν ζώων.

—Σχέσεις κυττάρων μὲ τὸ Γῆρας *in vivo*: Ἡ γνώσις ὅτι τὸ γῆρας τῆς κυτταρικῆς καλλιέργειας συσχετίζεται μὲ τὸ τοιοῦτον τοῦ ὄργανισμοῦ *in situ* παρουσιάζει σημαντικόν ἐνδιαφέρον. Ἡ ἐνδειξις ὅτι τὸ γῆρας εἰς τὴν καλλιέργειαν ἀντικατοπτρίζει τὰ συμβαίνοντα εἰς ὅλον τὸν ὄργανισμόν, προέρχεται ἀπὸ πολλὰς παρατηρήσεις. Ἡ ικανότης π.χ. τῶν κυττάρων τοῦ ἐντερικοῦ σωλήνος καὶ τῶν ἀναγεννημένων κυττάρων τοῦ ἥπατος πρὸς πολλαπλασιασμόν εἶναι γνωστὸν ὅτι μειοῦται βαθμιαίως ἢ χάνεται μὲ τὴν ἡλικίαν. Ὡσαύτως παρατηρήσεις ἐπὶ πειραματοζώων μὲ κανονικὰ σωματικὰ κύτταρα, μεταμοσχευόμενα κατὰ συνεχεῖς σειρὰς εἰς νεαρά καὶ ἐξ αἰμομιξίας προερχόμενα ζῶα, φαίνεται νὰ συμφωνοῦν μὲ τὰ ἀποτελέσματα, τὰ ἐξ ἐρευνητῶν εἰς τὴν κυτταροκαλλιέργειαν προερχόμενα, καὶ νὰ ἐνισχύουν τὴν πεποιθήσιν ὅτι τὰ κύτταρα ἔχουν μίαν ἐσωτερικῶς ρυθμιζομένην ικανότητα πολλαπλασιασμοῦ. Πιθανῶς, ἡ πλέον σοβαρὰ ἐνδειξις περὶ τούτου προῆλθεν ἀπὸ τὴν παρατήρησιν ὅτι ἡ διάρκεια διατηρήσεως τῆς καλλιέργειας τῶν κυττάρων εἶναι, ὡς ἐλέχθη, ἀντιστρόφως ἀνάλογος μὲ τὴν ἡλικίαν τοῦ δωρητοῦ. Ἐξ ἄλλου πλείονες ἐρευνηταὶ ἐμελέτησαν καὶ τὰ κύτταρα ἀπὸ ἀσθενεῖς, πάσχοντας ἐκ προγερίας ὡς καὶ ἐκ τοῦ συνδρόμου Werner, νόσων ἀμφοτέρων χαρακτηριζομένων, ὡς θὰ γίνῃ λόγος ἄλλαχού, μὲ ἐπιταχυνόμενον ρυθμὸν γήρατος. Οὕτω, οἱ ἰνοβλάσται τῶν ἀσθενῶν τούτων ἔχουν, ὡς ἀπεδείχθη, βραχυτέραν διάρκειαν ικανότητος πολλαπλασιασμοῦ ἀπὸ τοὺς τοιοῦτους, τοὺς προερχομένους ἐξ υγιῶν καὶ τῆς αὐτῆς ἡλικίας ἀτόμου. Ὡσαύτως κύτταρα ἀπὸ διαβητικούς, οἵτινες δεῖκνουν ἐνωρίς ἔναρξιν μερικοῦ ἐκφυλισμοῦ καὶ ΣΓ μεταβολῆς, ἔχουν ἠλαττωμένην ἰκανότητα ἀναπτύξεως ἢ ἐπιβιώσεως ἐν συγκρίσει μὲ τὰ κανονικὰ τοιαῦτα.

Συμπληρωματικῶς ὡς πρὸς ἀπόψεις τινὰς σχετιζόμενας μὲ τὰς ιδιότητες τῶν κυττάρων κατὰ τὸ γῆρας τῶν δύναται, νὰ λεχθῆ, ὅτι τὰ ζῶα καὶ οἱ ἄνθρωποι δὲν ἀποθνήσκουν λόγῳ τοῦ ὅτι τὰ κύτταρά των χάνουν τὴν δυνάμιν των. Πλείονες φυσιολογικαὶ μεταβολαί, ὡς ἤδη ἐλέχθη, συνοδεύουν τὴν ἐλάττωσιν τῆς ικανότητος πολλαπλασιασμοῦ τῶν διπλοειδῶν κυττάρων τοῦ σώματος εἰς τοὺς γηράσκοντας ὄργανισμούς καὶ τοὺς ἄνθρώπους. Τὸ γεγονός ὅτι μὲ τὴν παρέλευσιν τοῦ χρόνου ὁ πληθυσμὸς τῶν κυττάρων καὶ μετὰ, ὡς ἐλέχθη, ἀπὸ μίαν στατικὴν φάσιν πολλαπλασιασμοῦ ἀρχίζει νὰ ἐλαττοῦται, ἀσφαλῶς, ὀφείλεται εἰς τὸ ὅτι τὰ κύτταρα καθίστανται εὐαίσθητα πρὸς ἄλλα, λόγῳ συνω-

στισμοῦ. Ἡ ἀνάπτυξις καὶ ἡ διαίρεσις ὄθεν τῶν κυττάρων φαίνεται, ὅτι δὲν συμφωνοῦν ἀπολύτως. Ἐξ ἄλλου παρατηρεῖται, ὅτι ἀμφοτέρω, τὰ κύτταρα καὶ τὸ μέγεθος τῶν πυρήνων αὐτῶν αὐξάνουν εἰς τὰς παλαιὰς καλλιέργειας, ἐνῶ τὸ περιεχόμενον τοῦ DNA παραμένει σχεδὸν τὸ ἴδιον. Τὸ ἀσυμβίβαστον τοῦ συνδυασμοῦ μεταξύ ἀναπτύξεως καὶ διαιρέσεως τῶν κυττάρων εἰς τοὺς γηράσκοντας ὀργανισμοὺς δυνατόν νὰ προέρχεται καὶ ἀπὸ συσσώρευσιν πλειόνων εἰδῶν μακρομορίων καὶ ἄλλων αἰτίων ὅπως π.χ. ἡ ἀξήσις τοῦ περιεχομένου τοῦ RNA, καθ' ὃν χρόνον ἡ σύνθεσις του ἐλαττοῦται, ἡ ἀξήσις τῆς περιεκτικότητος τοῦ κυττάρου εἰς πρωτεΐνην, ἐνῶ ὁ ρυθμὸς τῆς συνθέσεως ταύτης μειοῦται, ἡ ἀξήσις τοῦ κυτταρικοῦ λίπους, ἡ συσσώρευσις αὐτοφωσφοριζόντων χρωστικῶν κοκκίων γήρατος ἢ τοιούτων τῆς λιποφουξίνης, ὡς καὶ ἄλλων τοιούτων. Σχετικῶς μὲ τὴν πρωτεΐνην, εἶναι γνωστόν, ὅτι ἀνώμαλοι πρωτεῖναι εἶναι δυνατόν νὰ προέλθουν ἀπὸ ἐσφαλμένην διάθεσιν τούτων, ἢ ἀπὸ ἀδυναμίαν ἀκριβείας εἰς τὴν σειρὰν πρωτεϊνικῆς συνθέσεως μὲ τὴν πρόοδον τῆς ἡλικίας.

Τελευταίως ἐγένοντο προσπάθειαι πρὸς παράτασιν τοῦ χρόνου τῆς ἐπιβιώσεως τῶν κυττάρων. Ἐπὶ τοῦ παρόντος, ὁ μόνος τρόπος, ὅστις δεικνύει τάσιν νὰ παρατείνῃ τὸν βίον τῆς καλλιέργειας τῶν κυττάρων εἶναι ἡ χρῆσις τῆς ὑδροκορτισονῆς (hydrocortisone) ἢ (YK), ἥτις εἰς διάλυσιν 0,05 μγ/ml (0,14 μM) παρατείνει τὴν διάρκειαν τῆς καλλιέργειας ἰνοβλαστῶν πνεύμονος κατὰ 30-40%. Ἡ ἐνέργεια τῆς YK ὀφείλεται, ὡς ὑποτίθεται, εἰς τὴν ἐπιβράδυνσιν τῆς μεταβατικῆς περιόδου τῶν κυττάρων ἀπὸ τὰ ταχέως εἰς τὰ βραδέως πολλαπλασιαζόμενα ἢ στάσιμα τμήματα τοῦ πληθυσμοῦ τούτων. Δεδομένου ὅτι ἡ YK δύναται νὰ ἐπιταχύνῃ τὸν ρυθμὸν διὰ τὴν σύνθεσιν τοῦ DNA καὶ τὴν διαίρεσιν τῶν κυττάρων, ἐφ' ὅσον ὑπάρχει ἐκεῖ διαθέσιμος ποσότης ὄρρου, ἡ ὀρμόνη αὕτη δυνατόν εἶναι νὰ ἐνεργῇ ἐπὶ τοῦ προκειμένου, διὰ τῆς ἰσχυροποιήσεως τοῦ ἀρχικοῦ «σήματος» τοῦ ὄρρου πρὸς διχοτόμησιν.

Προσέγγισις Λύσεως Προβλημάτων Γήρατος: Παρ' ὅλα τ' ἀνωτέρω συμπεράσματα, τὰ ὁποῖα προέκυψαν ἐκ διαφόρων σοβαρῶν ἐρευνῶν, ἀναμφισβητήτου κύρους, ὑπάρχουν ἀκόμα πλείονα σκοτεινὰ σημεῖα, ὡς πρὸς τὴν ἰσχὺν καὶ τὴν ἐφαρμογὴν τῶν ἀνωτέρω παρατηρήσεων κατὰ τὰς ἐπεξεργασίας τοῦ γήρατος ἀνθρώπου καὶ ζώων, προκαλοῦντα ἀπορίας καὶ ἐγείροντα ἐρωτήματα δυσκόλου ἀπαντήσεως. Εἶναι πράγματι ἡ συμπεριφορὰ τοῦ κυττάρου εἰς τὸ ἐργαστήριον ἀντιπροσωπευτικὴ τοῦ τρόπου μὲ τὸν ὁποῖον ἐργάζεται τοῦτο εἰς τὸ σῶμα τοῦ ἀνθρώπου; Εἶναι ἡ διχοτόμησις τοῦ κυττάρου *in vitro* ἐν καλῶν πρότυπον δια τὴν μελέτη τοῦ γήρατος; Πραγματικῶς τὰ κύτταρα χάνουν τὴν ἰκανότητά των πρὸς διχοτόμησιν, ὅταν γηράσκουν; Ἄλλοι γεροντολόγοι ἐρωτοῦν: εἶναι ἡ αἰτία τοῦ γήρατος ἐσωτερικὴ ἢ ἐξωτερικὴ εἰς τὸν ὀργανισμόν; εἶναι τὸ γήρας ἐσωτερικὸν διὰ τὸ ἀτομικὸν κύτταρον ἢ εἶναι τὸ ἀποτέλεσμα ὀλοκληρωτικῆς λειτουργίας; ὑπάρχουν ἄλλοι μηχανισμοί, οἱ ὁποῖοι ἐλέγχουν τὸν ρυθμὸν τοῦ γήρατος; Ὑπάρχει ἄραγε εἰς κυτταρικὸς ρυθμιστής, ὅστις δίδει τὸ «σύνθημα καταστροφῆς» τῶν ὑπολοίπων κυττάρων ἢ ἕκαστον τούτων ἔχει τὸ ἴδικόν του «ὥρολόγιον», βάσει τοῦ ὁποῖου τὸ γήρας προχωρεῖ; Ἐν πάσει περιπτώσει, ὀφείλει εἶς τοιοῦτος ὥρολογιακὸς μηχανισμὸς νὰ εὑρίσκειται

έντός του πυρήνος, ή έντός του πρωτοπλάσματος του κυττάρου; Τα ζητήματα ταυτα άν και διά μερικά τούτων υπάρχουν άπαντήσεις, είναι μεγάλου ένδιαφέροντος διά την γεφύρωση των ύφισταμένων διαφωνιών. Σχετικώς με την διχοτόμησιν των κυττάρων, αυτη, ως φαίνεται, όφείλεται εις ένα γενετικώς προγραμματισμένον μηχανισμόν, εύρισκόμενον εις τον πυρήνα του κυττάρου. Ός προς την αίτιαν του γήρατος είναι φανερόν, ότι ή μεγίστη ΔΖ είναι γενετικώς συνδεδεμένη, διότι αυτη είναι χαρακτηριστική δι' έκαστον είδος. Ουτω τουλάχιστον έν μέρος ό μηχανισμός ούτος είναι έσωτερικός διά τον οργανισμόν. Το άλλο έρώτημα ήταν, άν τό γήρας είναι έσωτερικόν διά τό άτομικόν κύτταρον, είναι πράγματι βασικόν. Δυστυχώς δέν είναι γνωστόν, άν αι μεταβολαι, αι παρατηρούμεναι εις τ' άτομικά κύτταρα είναι έξωτερικαι εις ταυτα ή είναι τό άποτελεσμα μιās ολοκληρωτικής πλημμελοϋς λειτουργίας.

Πρός λϋσιν των άνωτέρω άποριών και άλλων πολλών άπαιτείται μακροχρόνιος έρευνα επί διαφόρων ζώων, πολλών μάλιστα τοιούτων, προχωρημένης ηλικίας. Δυστυχώς τούτο δέν είναι πάντοτε εύκολον δι' εύνοήτους λόγους. Μεταξύ των άγρίων ζώων, ως γνωστόν, είναι σπάνιον νά εύρεθούν δείγματα ΓΖ, άν και μερικά τούτων παραμένουν άκμαία. Ή διατήρησις και ή στενή παρακολούθησις τούτων καθίσταται έφικτή μόνον εις τινας ζωολογικούς κήπους και μερικās άγροεπαύλεις ή πειραματικούς σταθμούς, ή λειτουργία των όποιων άποβαίνει πολυδάπανος. Έξ άλλου άκόμη και τά έξημερωμένα ζώα, τά προστατευόμενα συνήθως από τον άνθρωπον έκ του κινδύνου των έχθρων των, ή έξ άλλης άσυνήθους φθοράς, δέν διατηρούνται επί μακρόν από τούς φυσικούς προστάτας των, αλλά σφάζονται εις σχετικώς νεαράν ηλικίαν ή πριν επέλθη τό γήρας των. Διά τούτο, ως έλέχθη, αι συγκριτικαι μελέται εις τά κατώτερα ζώα και τούς μονοκυτταρικούς οργανισμούς εις οδς περιλαμβάνονται συνήθως και τά κύτταρα των διαφόρων ιστών, παρουσιάζουν σοβαρά πλεονεκτήματα, τά όποια έξυπηρετούν εις πολλές περιπτώσεις καλλίτερον τάς έρεύνας, όχι μόνον διά τον λεπτομερή καθορισμόν των κατά τό γήρας λαμβανόντων χώραν, αλλά και διά την έξακρίβωσιν έπακριβώς του μηχανισμού, οστις ύπαγορεύει και κατευθύνει τάς έπεξεργασίας και γενικώς την πορείαν του γήρατος. Ή έξεύρεσις οθεν καταλλήλων προτύπων κυτταρικών συστημάτων έρεύνης εις τά ζώα, έν μέρος δι' αυτά ταυτα, και τον άνθρωπον άποτελεί τό ασφαλέςτερον και οικονομικότερον μέσον έπιτυχίας. Τα περισσότερα πειράματα και έρευναι, γενόμεναι, ως έλέχθη με τά WI-38 κύτταρα, έδωσαν σοβαράς ένδειξεις περι τής όρθότητος τής άπόψεως ταύτης και ως έκ τούτου προώθησαν την εύρυτέραν χρησιμοποίησιν τοιούτων προτύπων. Ή έπικρατούσα γνώμη την σήμερον είναι ότι ή μελέτη του γήρατος θα προωθηθή καλλίτερον διά τής τοιαύτης κυττάρων από δωρητάς διαφόρων ηλικιών, με την έλπίδα ότι τούτο θα δώση καλλίτερα πρότυπα, παρά από την παρακολούθησιν των κυττάρων καθ' όλην την διάρκειαν τής επιβίωσης τούτων *in vitro*.

—Κυτταρικοί Τύποι Σώματος: Έν κατακλειδι τής ξεετάσεως των ζητημάτων τής κυτταροκαλλιέργειας, κρίνεται σκόπιμον όπως ύπομνησθούν ένταυθα και στοιχεία τινά από τάς βασικās ιδιότητας των διαφόρων κατηγοριών των κυττάρων, των άποτελούντων τό σώμα και τά ζωτικά όργανα τούτου. Ός ήδη

ἐλέχθη εἰς τὰ θηλαστικά, μετὰ τὴν ἐνηλικίωσίν των, εἶδη τινὰ κυττάρων ἐξακολουθοῦν νὰ διχοτομῶνται καὶ οὕτω δύνανται ν' ἀντικατασταθοῦν καθ' ὅλην τὴν διάρκειαν τῆς ζωῆς. Τὰ κύτταρα ταῦτα, εἶναι γνωστὰ ὡς μιτωτικά. Ἄλλα ὁμως παύουν νὰ διχοτομῶνται ἐκ νέου μετὰ τὴν συμπλήρωσιν τῆς ἀναπτύξεως τοῦ σώματος καὶ διὰ τοῦτο τὰ κύτταρα ταῦτα καλοῦνται μεταμιτωτικά (postmitotic) ἢ ἀναπαύομενα τοιαῦτα. Ὑπάρχουν ὁμως καὶ ἄλλα κύτταρα ἐνδιαμέσου κατηγορίας, ὅπως π.χ. τὰ τοιαῦτα τοῦ ἥπατος, τὰ ὁποῖα συνήθως δὲν διχοτομοῦνται, ἀλλὰ δύνανται νὰ πράξουν τοῦτο, ἐν καιρῷ ἀνάγκης. Εἰς ἄλλα εἶδη ζώων, ὅπως ἡ σαλαμάνδρα, τὰ κύτταρα τοῦ σώματος καὶ κυρίως τῶν ἄκρων δὲν εὐρίσκονται ὑπὸ περιορισμούς, δι' ὃ καὶ εἶναι δυνατόν, ἀποκοπὴν ἐκ τοῦ σώματος τμῆμα ἢ ὀλόκληρον τὸ ἄκρον ν' ἀναπτυχθῆ ἐκ νέου διὰ τοῦ πολλαπλασιασμοῦ τῶν καταλλήλων κυττάρων. Βάσει τούτου, μερικοὶ βιολόγοι πιστεύουν ὅτι μίαν ἡμέραν θὰ καταστῆ τοῦτο δυνατόν καὶ εἰς τὸν ἄνθρωπον, ὡς καὶ εἰς τὰ ἄλλα ἀνώτερα σπονδυλωτά, ὅταν εὐρυνθοῦν ἀρκούντως αἱ γνώσεις ἐν σχέσει μὲ τὸ μηχανισμόν τῶν «μεταστροφέων», τῶν προκαλούντων τὸ A-K τῶν γονιδίων (Βλ. σ. 18). Μεταξὺ τῶν μεταμιτωτικῶν κυττάρων συγκαταλέγονται, ὡς ἐλέχθη, τὰ τοιαῦτα τῶν ἰσθῶν τοῦ νευρικοῦ καὶ μυϊκοῦ συστήματος, δι' ὃ μερικοὶ ἐρευνῆται προσπαθοῦν ἤδη νὰ εὐρυν τὸν τρόπον «ἐκμαθήσεως» τῶν κυττάρων τοῦ μυοκαρδίου διὰ τὰ διχοτομῶνται καὶ νὰ πολλαπλασιάζονται, ὅπως καὶ τὰ κοινὰ τοιαῦτα εἰς τὰς ἰστοκαλλιεργείας. Ἐὰν πράγματι τοῦτο ἠθέλην ἐπιτευχθῆ, ὑπάρχει ἡ ἐλπίς, ὅτι τὰ καρδιακὰ κύτταρα θὰ εἶναι εἰς θέσιν νὰ ἐκτελοῦν τοῦτο καὶ εἰς τὸ ἐν τῇ ζωῇ σῶμα. Ὡς εἶναι γνωστόν, εἰς ἕν ἐγκεφαλικὸν ἔμφραγμα ἡ ἀνικανότης αὐτῆ πρὸς ἀντικατάστασιν ἢ ἀναγέννησιν τῶν βλαβέντων νευρικῶν κυττάρων προκαλεῖ μόνιμον ἀλλοίωσιν. Ἐξ ἄλλου ὑπὸ κανονικᾶς συνθήκας, ὑπολογίζεται ὅτι 100.000 περίπου κυττάρων τοῦ ἐγκεφάλου, κυρίως τὰ κύτταρα τοῦ Betz, καταστρέφονται καθ' ἑκάστην μετὰ τὴν συμπλήρωσιν τοῦ 30ου ἔτους, πρᾶγμα ὅπερ εἶναι σοβαρὸν ἔστω καὶ ἐὰν ὁ ἐγκέφαλος ἀποτελεῖται ἀπὸ δισεκατομμύρια τοιούτων. Ἄν καὶ ὁ ἀριθμὸς οὗτος ἀμφισβητεῖται ὑπὸ τινῶν τὸ γεγονός εἶναι ὅτι ἡ ἀπώλεια τῶν ν. κυττάρων δὲν εἶναι ἄσχετος μὲ τὴν ιδιότητα τῶν μεταμιτωτικῶν κυττάρων, ὅτι δηλαδὴ, ἅπαξ ταῦτα καταστραφοῦν, δὲν εἶναι δυνατόν ν' ἀναπληρωθοῦν.

—Βασικαὶ Προϋποθέσεις πρὸς Κατανόησιν τῶν Ἐπεξεργασιῶν τοῦ Γήρατος: Διὰ τὴν ἐννοήσιν τις τὸ πῶς γηράσκομεν καὶ πῶς ἀποθνήσκομεν χρειάζεται ἀπαραιτήτως, νὰ γνωρίζη τὸ πῶς εὐρισκόμεθα εἰς τὴν ζωὴν, ἤτοι τὸ πῶς ὁ «μονοκυτταρικός» ὄργανισμός, τὸ ἀρχικῶς γονιμοποιηθὲν ὄνιον τοῦτο, καθοδηγούμενον ἀπὸ «συμπαγῆ» σειρὰν γενετικῶν πληροφοριῶν, ἢ παραγγελιῶν περιεχομένων ἐντὸς τοῦ πυρήνος, δύναται ν' ἀναπτυχθῆ τελικῶς εἰς ἕν «συνετὸν καὶ εὐαίσθητον πλᾶσμα», ἀποτελούμενον ἐξ 60 τρισεκατομμυρίων καὶ πλέον διαποικίλων καὶ θαυμασίως ἀλληλοσυνδεομένων ζώντων κυττάρων. Τὸ ἐμβρυϊκὸν κύτταρον καὶ ἡ γενετικὴ παραγγελία συμπεπικνωμένη ἐντὸς τοῦ πυρήνος ἀσφαλῶς περιέχουν πολύτιμα στοιχεῖα καὶ διὰ τὴν διερεῦνησιν τῶν ἐπεξεργασιῶν τοῦ γήρατος.

Πρὶν ὁμως πραγματευθῶμεν περαιτέρω τὸ ζήτημα τοῦ ρόλου τῶν κυττάρων χρειάζεται ν' ἀποβληθῆ καὶ ἡ πεπλανημένη ἰδέα, ὅτι «τὸ σῶμα ἀποτελεῖ-

ται αποκλειστικῶς ἐκ τούτων.» Ὡς γνωστόν, ἐν σεβαστὸν τμήμα τοῦ ὄργανισμοῦ, τὸ στεροῦμενον κυττάρων, συνίσταται καὶ ἀπὸ κρυστάλλους μετάλλων, οἱ ὁποῖοι ἀποτελοῦν τὰ ὄστα, τοὺς ὀδόντας καὶ τὰς ἰνώδεις πρωτεΐνας (κολλαγόνον, ἐλαστίνη). Αἱ τελευταῖαι αὗται περιλαμβάνονται μὲ σεβαστὸν ποσοστὸν εἰς τὸν συνεκτικὸν ἴστων τὸν συγκρατοῦντα τὰ ὄστα. Φυσικὰ δλα ταῦτα ἀποτελοῦνται ἀπὸ μόρια πρωτεΐνης. Ἄλλ' εἰς τὴν προκειμένην περίπτωσιν αὗται δὲν εἶναι κυτταρικαὶ οὐσίαι, καίτοι ἔχουν παραχθῆ ἀρχικῶς ἀπὸ κύτταρα ἢ ἐπισκευάζονται ὑπ' αὐτῶν, μέχρις ὅτου ταῦτα καταστοῦν πλέον τελείως ἀχρηστα. Οὕτω καὶ ἐδῶ ἀκόμη περιέχεται ἡ γενετικὴ παραγγελία ἐντὸς τῶν κυττάρων, ἐκ τῶν ὁποίων ἐξαρτᾶται ἡ καλὴ συντήρησις καὶ ἡ ὑπαρξίς των. Αἱ ἴνες αὗται, τὰ μόρια τῆς πρωτεΐνης, εἶναι τὰ προϊόντα τῆς ἰδίας σειρᾶς γενετικῶν παραγγελιῶν, περιλαμβανομένων εἰς τὸ ἀρχικὸν ὠάριον. Τὰ χρωμόσωμα τοῦ ὠαρίου τούτου (ζῆου ἢ ἀνθρώπου) εἰς τὸν συμπαγῆ πυρήνα των ἀποτελοῦν ἐν εἶδος φαντασιώδους συλλογῆς «μικρογραφημένων» παραγγελιῶν, ἢ ἐγχειριδίου γενετικῶν καθοδηγήσεων, διὰ τῶν ὁποίων, μὲ τὴν ἐπάρκειαν καταλλήλου τροφῆς καὶ ἐνεργείας, καὶ ἐν ἀπουσίᾳ παρεμβάσεως καταστρεπτικῶν παραγόντων, θά μεταβληθοῦν διὰ τὴν δημιουργηθῶν ὡς ἐλέχθη τρισεκατομμύρια ὄριμον κυττάρων-εἰς ἃ περιλαμβάνονται καὶ τὰ τοῦ γένους ἀπαραιτήτων διὰ τὸν ὀλοκληρωτικὸν σχηματισμὸν τοῦ νέου πλάσματος.

Τὰ χρωμόσωμα, ἄτινα, ὡς γνωστόν, ἀποτελοῦνται ἀπὸ μόρια τοῦ DNA εἰς σχηματισμὸν διπλοῦ ἐλικώδους συμπλέγματος καὶ περιλαμβάνουν, χημικῶς κωδικοποιημένας, ὅλας τὰς προσωπικὰς καὶ δυναμικὰς κληρονομικὰς λεπτομερείας, καθὼς καὶ τὰς εἰδικὰς πληροφορίας, τὰς ὁποίας ἕκαστον κύτταρον χρειάζεται διὰ τὴν ἐκτέλεση τῆς λειτουργίας του. Ὑπολογίζεται ὅτι, ἐὰν αἱ ἐγκλειόμεναι, ὡς ἐλέγχῃ, παραγγελίαι τούτου ἠθέλον ἀναπτυχθῆ καὶ γραφῆ κατὰ τὸν συνῆθη τρόπον, θ' ἀπαιτοῦντο ἄνω τῶν 24 τόμων (Α-Ω) σειρᾶς μεγάλης ἐγκυκλοπαιδείας. Καὶ τὰ σκεφθῆ τις, ὅτι ὅλαι αἱ παραγγελίαι αὗται μὲ ὅλας τὰς λεπτομερείας πρέπει, ὡς εἰκάζεται, ν' ἀντιγράφωνται, ἐπακριβῶς εἰς ἐκάστην κυτταρικὴν διχοτόμησιν. Ἡ πιθανότης εἶναι ὅτι, ἀρχομένης τῆς περιόδου ὀριμότητος ἕκαστον κύτταρον τοῦ σώματος περιέχει ὀλόκληρον τὸ ἐγχειρίδιον τῶν προγραφεισῶν παραγγελιῶν, ἔστω καὶ ἐὰν τοῦτο ἔχει νὰ χρησιμοποίησιν μόνον ἐν μέρος τούτων.

Μηχανισμὸς Ἀναπτύξεως Σώματος: Ἐνωρίς, κατὰ τὴν ἐμβρυϊκὴν περίοδον, τὰ γονίδια, τὰ περιέχοντα τὰς παραγγελίας ἀρχίζουσιν, ὡς ὑποτίθεται, νὰ «κλείνουν», ἤτοι νὰ μὴ ἐπιτρέπουν, ἔστω καὶ προσωρινῶς τὴν ἐκτέλεσιν ἄλλων, ἢ προβλεπομένων τοιούτων παραγγελιῶν. Τοῦτο ὡς πιστεύεται ρυθμίζεται χημικῶς, πιθανῶς διὰ τῆς φυσικῆς «καλύψεως» των ἀπὸ πρωτεΐνας τινάς, αἱ ὁποῖαι παράγονται εἰδικῶς διὰ τὸν σκοπὸν τούτον. Αἱ οὕτω καλούμεναι παρεμποδιστικαὶ (repressors) πρωτεΐναι, αὗται ἀπομακρύνονται ἢ καθίστανται ἀδρανεῖς εἰς κατάλληλον στιγμήν, τῇ βοήθειᾳ ἑτέρων τῶν ἀντι-παρεμποδιστικῶν (de-repressors) καλουμένων τοιούτων, αἱ ὁποῖαι ἀναγκάζουσιν τὰ γονίδια «ν' ἀνοίξουν» ἐκ νέου. Αἱ οὐσίαι αὗται, αἱ ἔχουσαι τὴν ἰδιότητα ἐλέγχου τοῦ «ἀνοικοκλεισίματος» (AK) τῶν γονιδίων ἀνήκουν εἰς τὴν κατηγορίαν τῶν νουκλεοπρωτεϊνῶν καὶ πιθανὸν μόνον διὰ τὰς πρώτας, τῶν ἴστων.

Διὰ τῆς συσφίξεως τῶν δεσμῶν τῶν οὐσιῶν τούτων τὸ γονίδιον δύναται, νὰ «συμπτυχθῆ» φυσικῶς, δίκην «κλειομένης φυσαρμόνικας» καὶ ὡς ἐκ τούτου, προσωρινῶς τουλάχιστον, «ν' ἀναστείλῃ» τὴν λειτουργίαν του. Ὅταν ὁμοῦ οἱ δεσμοὶ οὗτοι ἀτονίσουν, ἡ ἐπιφάνεια τοῦ γονιδίου χαλαροῦται καὶ πάλιν καὶ οὕτω τὸ ὄλον σύστημα ἀρχίζει νὰ λειτουργῇ ἐκ νέου. Μερικὰ γονίδια δυνατόν ν' ἀνοιξοῦν ἐφ' ἅπαξ καθ' ὅλην τὴν ΔΖ, προσφέροντα οὕτω τὸ ἀναγκαῖον «φωτογραφικόν» σχεδιάγραμμα διὰ τὴν παραγωγὴν τοῦ καταλλήλου χημικοῦ προϊόντος καὶ νὰ κλείσουν πιθανῶς μετὰ ταῦτα διὰ παντός. Σημειωτέον ἐνταῦθα, ὅτι, ἐὰν τὰ μονίμως ἀποκλειόμενα γονίδια δὲν εἶναι δυνατόν νὰ ἐνεργοποιηθοῦν ἐκ νέου τὴν σήμερον — καὶ τοῦτο συνήθως πρὸς βλάβην μας, λόγω τῆς ὑπάρξεως εἰδικοῦ μηχανισμοῦ ὡς π.χ. εἰς τὴν περίπτωσιν τοῦ καρκίνου — ταῦτα πιθανὸν εἶναι βραδύτερον, ἢ εἰς ἄλλας περιπτώσεις νὰ καταστῆ δυνατόν, ν' ἀντικατασταθοῦν μὲ ἄλλα τοιαῦτα, ὡς π.χ. τὰ γονίδια ἐκεῖνα, τὰ ὁποῖα εἶναι ἱκανὰ νὰ διατηρήσουν τὰ ζωτικὰ τῶν κυττάρων ἐργαστήρια παραγωγῆς πρωτεΐνης, διὰ νὰ ἐργάζονται ἀκαταπαύστως πρὸς ὄφελός μας. Ὑποθετικῶς αἱ ἱστοναὶ καλύπτουν οἰονδήποτε τμήμα τοῦ DNA, τὸ ὁποῖον περιέχει τὰς πληροφορίας, αἵτινες εὐρίσκονται ἔξω τῶν ὀρίων διὰ τὰ ἀγγελιαφορικά μόρια τοῦ RNA, τὰ ἐπιφορτισμένα μὲ τὸ ἔργο τῆς ἀντιγραφῆς (transcription) τῆς παραγωγελίας. Ἡ ποσότης τῶν ἱστονῶν παραμένει σταθερά, ἐνῶ ἀντιθέτως αἱ ἀντιπαρεμποδιστικαὶ οὐσίαι αἱ ὁποῖαι δὲν ἀνήκουν εἰς τὰς κατηγορίας τῶν ἱστονῶν (non-histones nucleoproteins) ποικίλουν σημαντικῶς καὶ διαφέρουν ὡς πρὸς τὴν ταχύτητα τῆς ἄμεσου παραγωγῆς των καὶ ἐξαρτωμένως ἀπὸ τὸν ἀριθμὸν τῶν γονιδίων τοῦ ἀγγελιαφόρου (messenger) RNA. Ἐκ σχετικῶν πειραμάτων προέκυψεν ἡ δυνατότης 3 σειρῶν ἀποτελεσμάτων, ἐξαρτωμένων ἐκ τῆς ἡλικίας, ἧτοι α) τῆς ἀυξήσεως τοῦ ἀριθμοῦ τῶν παρεμποδιστικῶν ἱστονῶν, β) τῆς μειώσεως τοῦ τοιοῦτου τῶν ἀντιπαρεμποδιστικῶν (μὴ ἱστονῶν) καὶ γ) τῆς ἐλαττώσεως παραγωγῆς χρωματίνης τοῦ RNA. Ἡ δημιουργουμένη ἐντύπωσις εἶναι, ὅτι τὰ περισσότερα γονίδια ἔχουν τάσιν νὰ παραμένουν κλειστὰ κατὰ τὸ γῆρας καὶ ὅτι ἡ ἐνέργεια τῶν ἱστονῶν ἐλαττοῦται σημαντικῶς μὲ τὴν ἡλικίαν εἰς ἀπάντησιν ὁρμονικοῦ ἐρεθισμοῦ καὶ ὅτι πιθανὸν παρόμοιαι μεταβολαὶ εἰς ταύτας εἶναι δυνατόν νὰ ἐνεργοῦν διὰ νὰ τροποποιήσουν τὴν «ἐκφρασιν» τῶν γονιδίων εἰς ὄλους τοὺς γηράσκοντας ὀργανισμούς. Ἀντιθέτως, κατὰ τὴν ἐμβρυϊκὴν ἢ βρεφικὴν περίοδον τὰ ἐν ἐνεργείᾳ γονίδια καθοδηγοῦν, διὰ τοῦ ἤδη λεχθέντος μηχανισμοῦ, τὰ κύτταρα μὲ σαφεῖς πληροφορίας ὡς πρὸς τὸν χρόνον διαιρέσεως ἢ ἀναπαύσεως τούτων. Βραδύτερον ὁμοῦ εἰς τὴν ζωὴν τὰ κύτταρα, ὅταν χάσουν τὸν γενετικὸν ἔλεγχον, εἶναι δυνατόν ν' ἀρχίσουν νὰ διχοτομῶνται ἄνευ περιορισμοῦ καὶ οὕτω νὰ μεταβληθοῦν, ὡς ἐλέχθη, εἰς κακοήθη τοιαῦτα. Πιστεῦεται ὅθεν, ὅτι συντόμως αἱ πρωτεῖναι αὗται, αἱ ρυθμιζουσαι τὴν ἐκφρασίν των γονιδίων, θ' ἀπομονωθοῦν καὶ διὰ τῆς τεχνικῆς τῆς γενετικῆς μηχανικῆς εἶναι πιθανὸν νὰ προσκολληθοῦν εἰς τὰ κύτταρα πρὸς διόρθωσιν τυχόν ἀνωμαλίας, δημιουργουμένης κατὰ τὴν γενετικὴ ἀντιγραφὴν (transcription) τῶν γονιδίων, τῶν σχετιζομένων μὲ τὸν πολλαπλασιασμὸν καὶ διαφοροποίησιν τῶν κυττάρων, ὡς καὶ μὲ νόσους τινάς, εἰς ἃς περιλαμβάνεται καὶ ὁ καρκίνος. Μάλιστα ἐπιστήμονες τινὲς ἤρχισαν νὰ ἐργάζονται ἤδη καὶ

διὰ τὴν παρασκευὴν συνθετικῶς «σημάτων προσταγῆς» διὰ τὸ Α-Κ τῶν γονιδίων. Ὅταν οἱ γονιδιακοὶ οὗτοι «μεταστροφεῖς» καταστοῦν γνωστοί, τότε θὰ εἴμεθα εἰς θέσιν νὰ κατανοήσωμεν καλλίτερον τὸν μηχανισμόν τοῦτον πρὸς ὄφελός μας.

Ἐξ ἄλλου εἶναι γνωστόν, ὅτι κύτταρά τινα καταστρέφονται καὶ ἄλλα πολυπλασιαζόνται καθ' ὄλην τὴν προγεννητικὴν περίοδον. Εἰς τὴν πραγματικότητα ὁ ἀριθμὸς τῶν καταστρεφόμενων κυττάρων εἶναι μεγαλύτερος πρὸ τοῦ τοκετοῦ, παρ' ὅτι μετὰ τοῦτον. Μερικοὶ μάλιστα τονίζουν καὶ τὴν μεγάλην σημασίαν τῶν καταστρεφόμενων κυττάρων διὰ τὸν κανονικὸν σχηματισμὸν τῶν ἄκρων (προσθίων, ὀπισθίων κτλ.) εἰς ὅλα σχεδὸν τὰ εἶδη σπονδυλωτῶν. Εἰς πειράματα, ἀποσκοποῦντα τὴν διατήρησιν τῶν κυττάρων ἐκείνων, ἅτινα φυσικῶς εἶναι προγραμματισμένα διὰ νὰ καταστραφῶν ἐν καιρῷ παρετηρήθη ὅτι τὰ νεογνά τῶν ὑπὸ πειραματισμὸν ζῶων ἐπαρουσιάζον ἀναπηρίας. Τοιαῦτα οὕτως εἰπεῖν «λάθη διατηρήσεως» ἀχρήστων κυττάρων δυνατόν νὰ λάβουν χώραν καὶ αὐτομάτως κατὰ τὴν ἐμβρυϊκὴν περίοδον ἀναπτύξεως με ἀποτέλεσμα τὴν δημιουργίαν ἀνατομικῶν ἀνωμαλιῶν εἰς τὰ νεογένητα. Οὐχ ἦττον, ἐξ ἄλλων ἐρευνῶν εἰς ἐπιμύς προέκυψεν ὅτι καταστροφή τῶν ἐμβρυϊκῶν κυττάρων εἶναι δυνατόν νὰ λάβῃ χώραν κατὰ ἓναν ἐπακριβῶς προβλεπόμενον χρόνον καὶ με ἔνδειξεις γενετικοῦ ἐλέγχου ταύτης. Αἱ προγραμματισμένοι αὗτοι καταστροφαὶ κυττάρων θεωροῦνται καὶ ὡς ἀπαραίτηται διὰ τὴν κανονικὴν ἀνάπτυξιν τῶν μυϊκῶν ἰστῶν εἰς τοὺς ἐνήλικας. Οὕτω τυχόν ἀδυναμία ἐλέγχου ἐπὶ τῶν γονιδιακῶν μεταστροφῶν πρὸς ἐκτέλεσιν τοῦ καθορισμένου φυσικοῦ προγράμματος δύναται, διὰ τυχαίου «ἀνοίγματος» τοῦ γονιδίου εἰς βραδύτερον χρόνον, νὰ προκαλέσῃ διαταραχὰς με κατάληξιν ἀργότερον εἰς μυϊκὴν δυστροφίαν. Κατ' ἐπέκτασιν τῶν ἀνωτέρω πολλοὶ παραδέχονται τὴν ὑπαρξιν γονιδίων, τὰ ὁποῖα, εἰδικῶς ἐλέγχουν τὸ γῆρας. Ἡ λειτουργία ὅθεν τοῦ γενετικοῦ κανονισμοῦ διὰ σειρὰν μεταβολῶν ἐντὸς ἐπακριβοῦς χρόνου κατὰ τὴν ἐμβρυογένεσιν καὶ τὴν διαφοροποίησιν τῶν κυττάρων προϋποθέτει τὴν ὑπαρξιν ἱκανοῦ ἀριθμοῦ ρυθμιστικῶν γονιδίων εἰς πλείονα, ἀλλήλων ἐπικείμενα ἐπίπεδα κυττάρων, πρᾶγμα ὅπερ δίδει ἐνδείξεις, ὅτι ἡ ἐμβρυογένεσις καὶ ἡ διαφοροποίησις εἶναι καθαρῶς ἐπεξεργασίαι γενετικῶς ἐλεγχόμεναι. Βάσει τούτου, λογικὸν εἶναι νὰ στηριχθῇ ἡ ἀνωτέρω ὑπόθεσις περὶ ὑπάρξεως γονιδίων ἐλέγχου γήρατος, τὰ ὁποῖα δυνατόν «ν' ἀνοίγουν» διὰ νὰ ἀναπληρώσουν τὰ ἐλέγχοντα τοὺς ἐνηλικίους γονίδια καὶ νὰ καθορίσουν τὸν χρόνον ΔΖ τῶν διαφορῶν κυττάρων, ὡς π.χ. τῶν τοιούτων μετὰ ἀπὸ τὴν τελευταίαν προγραμματισμένην μίτωσιν των. Τὰ τοιαῦτα τὸ γῆρας ρυθμίζοντα γονίδια δύνανται κατὰ καιροῦς νὰ δημιουργήσουν, ὡς πιστεύεται, μίαν παρεμποδιστικὴν οὐσίαν, ἣτις δὲν εἶναι δυνατόν νὰ ἐξουδετερωθῇ (de-repressed) ἀπὸ τὰ κανονικῶς προωθούμενα ταύτην μόρια. Ἀποτέλεσμα τούτου διὰ τὰ κύτταρα θὰ εἶναι ἡ ἀπώλεια τῆς γενετικῆς πληροφορίας με παρεμποδίσιν τῆς φάσεως τῆς ἀντιγραφῆς διὰ τὴν σύνθεσιν τῆς καταλλήλου πρωτεΐνης. Τοιούτου εἶδους ἐπεξεργασία ἀποτελεῖ ἀκριβῶς καὶ τὸν τύπον τῆς λειτουργίας, ὃ ὁποῖος προσδίδεται εἰς τὸ κύτταρον τοῦ γήρατος.

Σύνθεσις Πρωτεϊνῶν: Παρ' ὅλας τὰς λεχθείσας διαφορὰς ὡς πρὸς τὸν ρό-

λον τῶν κυττάρων ταῦτα ἔχουν ἐν τούτοις καὶ κοινὰς τινὰς λειτουργίας. Αὐ-
ται συνίστανται εἰς τὴν σύνθεσιν καὶ παραγωγὴν πρωτεϊνῶν. Ὅλα τὰ κύτταρα,
εἴτε ἐξακολουθοῦν νὰ διχοτομῶνται καθόλην τὴν ΔΖ, ἢ ἔχουν σταματήσει νὰ
πράττουν τοῦτο μετὰ τὴν περίοδον τῆς ὠριμάνσεως ὑποχρεοῦται νὰ παράγουν
πρωτεΐνας διὰ τὴν ἀντικατάστασιν τοῦ φθειρομένου δομικοῦ ὕλικου τῶν, τοῦ
ἐκ τῆς συνεχοῦς λειτουργίας προερχομένου διὰ τὴν συνέχισιν τῶν ἄλλων ἐπε-
ξεργασιῶν, αἱ ὁποῖαι συνεπάγονται μὲ τὸν μεταβολισμόν τούτων. Σχετικῶς μὲ
τὴν σύνθεσιν ταύτην τῶν πρωτεϊνῶν εἶναι γνωστὸν — μεταξὺ τῶν ἄλλων τμη-
μάτων τοῦ κυττάρου — ὅτι, τόσον ἡ μεμβράνη, ὅσον καὶ τὸ πρωτόπλασμα ἀ-
ποτελοῦν θέσεις παραγωγῆς τοιαύτης. Οὕτω, ἡ βασικὴ ἐπεξεργασία αὕτη δύ-
ναται νὰ συνοψισθῇ ὡς κάτωθι: Τὸ DNA «διατάσσει καὶ χρησιμοποιεῖ τὸ
RNA διὰ νὰ κατασκευασθοῦν πρωτεῖναι ἀπὸ τὰ ἀμινοξέα, τῇ βοήθειᾳ ἐνζύ-
μων. Ἡ γενετικὴ πληροφορία αὕτη μεταφέρεται εἰς τὸν πυρήνα καὶ ἐκτελεῖται
ἐντὸς τοῦ πρωτοπλάσματος, ὅπου τὰ διάφορα ἀμινοξέα μεταφέρονται καὶ συγ-
κεντροῦται περίξ τῶν ὀργανιδίων, τῶν ριβοσώμων (ribosomes), τὰ ὁποῖα χρη-
σιμοποιοῦνται ὡς βάσεις συναρμολογήσεως καὶ συνθέσεως διὰ μεγαλύτερα
μόρια πρωτεΐνης. Το DNA, RNA καὶ αἱ πρωτεῖναι, συμπεριλαμβανομένων καὶ
τῶν ἐνζύμων, εἶναι ὅλα μεγάλα μόρια μὲ πολύπλοκον 3-διαστατικὸν σχηματι-
σμόν. Ἐφ' ὅσον ὁ καθοδηγητὴς τῆς ἐργασίας, τὸ DNA ὑποχρεοῦται νὰ παρα-
μένει μονίμως εἰς τὴν θέσιν του, οὗτος ὀφείλει νὰ μεταβιβάσῃ μετ' ἀκριβείας
τὰς παραγγελίας του; πρᾶγμα ὅπερ, ὡς γνωστὸν, ἐκτελεῖται τῇ ἐνεργείᾳ τῆς
πολυμεράσεως, τοῦ ἐνζύμου ὅπερ ἐπιτρέπει εἰς τὸν ἐκτελεστὴν RNA ν' ἀντι-
γράψῃ τὸν πρωτότυπον κώδικα ἀπὸ τὸ DNA. Αἱ διαταγαὶ τούτου ἐκφράζονται
δι' ἑνὸς εἰς 4 γραμμάτων κώδικος, καίτοι οἱ συνδυασμοὶ μεταξὺ τῶν γραμμά-
των εἶναι πολύπλοκοι. Τοῦτ' αὐτὸ συμβαίνει καὶ μὲ τὸ RNA, καίτοι ἐν ἑκ τῶν
γραμμάτων τοῦ κώδικος τούτου εἶναι διαφορετικόν, λόγω τῆς προσθήκης εἰς
τοῦτον καὶ ἑτέρου γράμματος διὰ νὰ ἀποτελέσῃ οὕτω ἕναν ἐκ 5-γραμμάτων
κώδικα. Ἐν τούτοις χρειάζονται 3 μόνον γράμματα διὰ τὸν προῶρισμὸν ἑ-
νὸς δεδομένου ἀμινοξέος. Ὡς εἶναι ἐπόμενον, «λάθη» τινὰ εἶναι δυνατόν νὰ γί-
νουν κατὰ τὴν ἀντιγραφὴν τῆς γενετικῆς παραγγελίας ἀπὸ τοῦ DNA εἰς τὸ
RNA ὡς καὶ κατὰ τὴν μεταβίβασιν τῆς παραγγελίας ταύτης ἔξω εἰς τὸ πρωτό-
πλασμα.

Ὁ τόπος καὶ ὁ χρόνος ὅμως οὗτος ἀποτελεῖ μίαν μόνον πλευρὰν τοῦ ὁ-
λου προβλήματος. Ἡ ἄλλη ἄποψις ἀσφαλῶς ἀφορᾷ τὴν αἰτίαν. Οὕτω μερικοὶ
πιστεῦουν ὅτι κυρίως ἡ βλάβη εἰς τὴν γενετικὴν μηχανὴν ἢ τὸ σφάλμα κατὰ
τὴν ἐπεξεργασίαν τῆς παραγωγῆς τῆς πρωτεΐνης ἀποτελεῖ τὸ πιθανὸν αἰτιον
καὶ θεωροῦν τοῦτο ὡς ἀποτέλεσμα «ἀτυχήματος», συμπτώσεως ἢ συσσωρεύ-
σεως ἀχρήστων καταλοίπων τῆς λειτουργίας τῶν κυττάρων. Ἡ ἐπὶ τοῦ πα-
ρόντος ἐπικρατοῦσα ὑπόθεσις-θεωρία εἶναι ὅτι ἡ βλάβη καὶ τὰ σφάλματα, τὰ
ἐκδηλούμενα εἰς τὰ κύτταρα τῶν γερόντων, προέρχονται ἀπὸ αὐτὰ ταῦτα τὰ
γονίδια μὲ τὸ A-K, ὅπερ παρεμβάλλει νέα γονίδια ἐν δράσει, μὲ ἀποτέλεσμα
τὴν διατάραξιν τῆς σειρᾶς ἐπεξεργασίας ἢ συνθέσεως τῶν πρωτεϊνῶν καὶ τὸν
ἐξαναγκασμὸν τοῦ ὀργανισμοῦ νὰ λειτουργῇ ἄνευ σαφῶς καθοριζομένου προ-
γράμματος. Εἰς τὴν περίπτωσιν ταύτην, ἀφορῶσαν τὴν ζωὴν καὶ τὸν κληρονό-

μον ταύτης, τὸν θάνατον, τὸ δλον ζήτημα τοῦ γενετικοῦ προβλήματος καταλήγει εἰς τὸ βασικὸν σημεῖον, ὅπερ εἶναι ὅτι, ἐὰν τις ἐλέγχει τὸ DNA καὶ τὸ RNA εἶναι δυνατόν νὰ τηρήσῃ τὴν πορείαν τῆς συνθέσεως καταλλήλων πρωτεϊνῶν εἰς τὴν κανονικὴν τὼν σειρᾶν, οὐχὶ βεβαίως ἐπ' ἄπειρον ἀλλὰ τουλάχιστον ἐπὶ μακρὸν χρονικὸν διάστημα.

Ἀποδόμησις Πρωτεϊνῶν Κυττάρου: Ὡς γνωστόν, αἱ πρωτεΐναι, αἱ ὁποῖαι ἀποτελοῦν τὰ ζῶντα κύτταρα εἶναι ἀσταθεῖς καὶ συνεχῶς ὑφίστανται ἀποδόμησιν (degradation) διασπώμεναι εἰς τ' ἀποτελοῦντα ταύτας ἀμινοξέα. Αἱ βραχύβιοι πρωτεΐναι (ζωῆς βραχυτέρας τῶν 12 ὥρῶν) ἀποτελοῦν ὡς ἐπὶ τὸ πλεῖστον ἐνζυμα περιορισμένου βαθμοῦ ἐνεργείας εἰς τὰς ἐπεξεργασίας μεταβολισμοῦ (path ways), ἥτοι τὰ ἐπίπεδα τούτων ρυθμίζουν τὴν «ροήν» τῶν προϊόντων μεταβολισμοῦ. Ἡ ἐνδοκυτταρικὴ σταθερότης τῶν μορίων συσχετίζεται μὲ τὸ μοριακὸν βάρος καὶ τὸ ἰσοηλεκτρικὸν σημεῖον. Ἐν τούτοις ἡ βιοχημικὴ βάση τοῦ συσχετισμοῦ τούτου δὲν εἶναι γνωστὴ. Τὸ ἐνδιαφέρον τῶν γεροντολόγων διὰ τὴν τύχην τῆς πρωτεΐνης προέρχεται ἀπὸ τὰς ἐνδείξεις ὅτι ἡ ἀποδόμησις αὕτη τῆς ἐνδοκυτταρικῆς πρωτεΐνης προστατεύει τὸ κύτταρον κατὰ τῆς συσσωρεύσεως ἐπιβλαβῶν οὐσιῶν ἐκ τῶν λίαν ἀνωμάτων πολυπεπτιδῶν. Τοιαῦτα οὐσίαι δυνατόν εἶναι νὰ προκαλοῦν, «ἀκατανοήτου» σκοπιμότητος βλαστοπαραλλαγᾶς, σφάλματα εἰς τὸ RNA, ἢ εἰς τὴν σύνθεσιν πρωτεΐνης, ἐνσωμάτωσιν ἀναλόγων τῶν ἀμινοξέων καὶ ἐνδοκυτταρικὴν μετουσίωσιν.

Μηχανισμὸς Ἀποδομήσεως Πρωτεΐνης: Διὰ τὸν σκοπὸν τούτου ἐξητάσθη ὁ μηχανισμὸς τῆς ταχείας ἀποδομήσεως τῶν ἀνωμάτων πολυπεπτιδῶν εἰς τὰ δικτυοκύτταρα (reticulocytes) τῶν θηλαστικῶν. Ἡ ἐνσωμάτωσις ἀναλόγων τινῶν τῶν ἀμινοξέων εἰς τὴν αἰμοσφαιρίνην προκαλεῖ τὴν ἀποδόμησιν τῆς πρωτεΐνης ταύτης τῶν κυττάρων ἐντὸς βραχέως χρονικοῦ διαστήματος (1/2 ζωῆς=10-15 λεπτά). Αἱ ἀνώμαλαι πολυπεπτιδαί, κατὰ τινὰς ἐρεῦνας, δὲν εἶχον ἐνωθῆ μὲ τὴν αἱμην (heme) ἢ δὲν ἐσχημάτισαν κανονικὰ τετραμερῆ (tetramers). Ἀντὶ τούτου ἐφαίνοντο ἐνσωματωμένοι μὲ πυκνὰς ἐνδοκυτταρικὰς μάζας συσσωρεύσεως θραυσμάτων (aggregates) πρὸ τῆς ταχείας ἀποδομήσεώς των. Ἡ οὕτω ἐπακολουθοῦσα ἀποδόμησις τῆς ἀνωμάλου πρωτεΐνης προκαλεῖ τὴν ἐξαφάνισιν τῶν ἐνδοκυτταρικῶν συσσωρεύσεων, ἥτοι ἐκτελεῖται μὲ ἀντίδρασιν ἣτις ἔχει ἀνάγκη ἀπὸ κατανάλωσιν ἐνεργείας. Ἐξ ἄλλων ἐρευνῶν εἰς τινὰ ἐργαστήρια, ὑπάρχουν ἐνδείξεις, ὅτι ἡ καθολικὴ ἀποδόμησις τῶν κυτταρικῶν πρωτεϊνῶν ἐκτελεῖται διὰ τῆς χρήσεως τοῦ λυσοσωμικοῦ μηχανισμοῦ (apparatus). Ἡ Ἰνσουλίνη, τὸ γλυκογόνον καὶ ἡ παροχὴ ἐν ἀφθονίᾳ ἀμινοξέων φαίνεται νὰ ἐπιδρᾷ ἐπὶ τοῦ μεγέθους καὶ πιθανῶς ἐπὶ τῆς λειτουργικῆς ἰκανότητος τῶν λυσοσώμων.

Ἡ ἐπεξεργασία τῆς ἀποδομήσεως τῶν κανονικῶν πρωτεϊνῶν, ὡς καὶ ὁ ρυθμὸς τῆς συνθέσεως τούτων κανονίζεται μετ' ἀκριβείας ἀπὸ πλείονας παράγοντας, ὅπως αἱ ὁρμόναι, τὰ θρεπτικὰ συστατικὰ καὶ ἡ φυσιολογικὴ ἐνέργεια. Ἐξ ἄλλου ἡ καθ' ὅλου ἀποδόμησις τῆς πρωτεΐνης ἀποτελεῖ σημαντικὸν παράγοντα διὰ τὸν καθορισμὸν τῆς λαμβανούσης χώραν ἀυξήσεως ἢ ἀπωλείας τῆς μάζης τῶν ἰσθῶν. Σχετικῶς μὲ τὸν ρυθμὸν μετατροπῆς τῶν κοινῶν κυτταρικῶν πρωτεϊνῶν κατὰ τὸ γῆρας δύναται νὰ λεχθῆ, ὅτι οὗτος εἶναι ἀσαφής καὶ ὁ

σχετικός μηχανισμός περισσότερο άκατανόητος. Μερικά πειράματα παρέχουν ένδειξεις, ότι ή ικανότης τής άποδομήσεως άνωμάτων πρωτεϊνών είναι δυνατόν νά έλαττωται εις τους ίνοβλάστας τής ΙΙΙ φάσεως (του γήρατος) οστινες χάνουν την ικανότητα πολλαπλασιασμού. Δυστυχώς, τελική πληροφορία περί τής ικανότητάς των ταύτης (των γηρασκόντων οργανισμών ν' άποδομή άνωμάλους πρωτεϊνας) είναι παραδόξως δύσκολος νά έπιτευχθῆ. Έν συντομία δύναται νά λεχθῆ, ότι ή άποδομήσις τής πρωτεϊνης είναι μία βασική κυτταρική έπεξεργασία, άπαραίτητος εις την ρύθμισιν του κυτταρικού μεταβολισμού, διά τον έλεγχον τής μάξης των ίστων και διά την προφύλαξιν του οργανισμού άπό την συσσώρευσιν άνωμάτων (έπιβλαβών) στοιχείων. Έ άπομάκρυνσις των άνωμάτων πολυπεπτιδών δυνατόν ν' άντιπροσωπεύη μηχανισμόν τινά προς έπιβράδυνσιν των άνεπιθυμητών έπακολούθων του γήρατος, άνάλογον του κυτταρικού τοιούτου, ως τής έπισκευής του DNA. Άσφαλώς άκριβέστεραι και βαθύτεραι γνώσεις περί πρωτεολύσεως θα είναι ύψιστου ενδιαφέροντος διά την πρόοδον εις την γεροντολογίαν.

Έκ των άνωτέρω, ως και έξ άλλων έρευνών προκύπτει άναντιρρήτως τό συμπέρασμα, ότι ή γνώσις των διαφόρων μεταβολών εις τά κύτταρα, καθ' όν χρόνον ταύτα γηράσκουν έχει σπουδαιοτάτην σημασίαν διά την κατανόησιν τής πορείας του γήρατος και γενικώς των έπεξεργασιών τούτου.

Μεταξύ άλλων ζητημάτων, έκτός του τής κατανόησεως του τρόπου τής μεταβίβασεως τής γενετικής παραγγελίας ύπό του DNA, όπερ ως έλέχθη ένέχει ταύτην έξ άρχής, προέχει και ή γενετική των σωματικών κυττάρων. Τούτο, άποτελεϊ σοβαρόν άντικείμενον μελέτης διά νά καθορισθῆ ό ρυθμίζων οργανισμός τής DNA συνθέσεως. Ούτω εύρέθη, ότι τυχόν άναμαλία εις την πουρίνην (purine) και την πυριμιδίνην (pyrimidine), ατινες άποτελοϋν συνθετικά του DNA, δύναται νά έλαττώσουν την λειτουργικήν ικανότητα των κυττάρων. Αί διαταραχαί εις τον μεταβολισμόν τούτων ακολουθοϋνται με άνάπτυξιν κακοήθων όγκων, ως και με λειτουργικάς δυσκολίας εις τινας τύπους άνοσιολογικής προφυλάξεως. Κυρίως όμως ή προοδευτική έλάττωσις τής άποτελεσματικότητος του συστήματος άνοσίας δύναται νά είναι ή κυριώτερα αίτία, σχετιζομένη με τό γῆρας. Έτερον βασικόν στοιχείον διά την έπεξεργασίαν του γήρατος όπερ έξαφανίζεται συν τῷ χρόνω, είναι και ή ικανότης του κυττάρου διά την έπισκευήν τής βλάβης του DNA με την πανομοιοτυπικήν άναπαραγωγήν (replication) του όξέως τούτου. Έμπερεστατωμένα μελέται ένεργοϋνται την σημερον με κύτταρα συγχωνεύσεως άνθρώπου - μικροκέρκου, (hamster), ως και τοιούτων ληφθέντων έξ ύγιων άνθρώπων και έξ άλλου πασχόντων εκ προγερίας και τής νόσου Alzheimer διά νά κατανοηθῆ ό τρόπος τής ρυθμίσεως των βιοχημικών άτραπών μεταβολισμού τής ένδογενούς πουρίνης και τής πυριμιδίνης, όπως αὔται συσχετίζονται με τάς συνήθεις νόσους και με άλλας τοιαύτας, έξαρτωμένας εκ των έπεξεργασιών του γήρατος.

Βλάβαι και Έπισκευαί του DNA:

Ός ήτο έπόμενον, από πολλοϋ ήδη χρόνου έγένοντο βασικαί έρευναί με-

γάλου ένδιαφέροντος πρὸς εὑρεσιν τρόπου διὰ τὴν προφύλαξιν τοῦ DNA ἀπὸ βλάβας. Ὡς γνωστόν, ἡ ΔΖ τοῦτου εἰς τὰ διάφορα εἶδη ζῶων εἶναι ἀντιστρόφως ἀνάλογος μετὰ τὴν ἰκανότητα τῶν καλλιεργούμενων ἰνοβλαστῶν τῶν εἰς τὸ νὰ καταστήσουν ἐνεργὸν τὸ δυναμικὸν καρκινογόνον 7, 12-Dimethylbenz (α) anthracene ἢ (DMZA) διὰ τὴν παραγωγὴν βλαστοπαραλλαγῶν. Ἐπιπροσθέτως ἡ ΔΖ εἰδῶν τινῶν ζῶων συσχετίζεται κατὰ ἀντίστροφον λόγον μετὰ τὴν εὐκολίαν ἐνώσεως τοῦ DMBA τοῦτου μετὰ τὸ DNA τῶν καλλιεργούμενων κυττάρων τῶν. Ὡσαύτως, ὅσον ἀφορᾷ τὴν ἐπισκευὴν τοῦ ὑποστάντος βλάβην DNA, εὐρέθη ὅτι ἡ ΔΖ εἰς πολλὰ θηλαστικὰ συσχετίζεται κατ' εὐθείαν μετὰ τὸν βαθμὸν καὶ τὴν εὐκολίαν ἀσχεδιάστου συνθέσεως τοῦ DNA, προκαλουμένης ὑπὸ ὑπεριώδους ἀκτινοβολίας εἰς καλλιέργειάς ἰνοβλαστῶν. Ὁ ἴδιος τύπος συσχετισμοῦ διεπιστώθηκε εἰς πολλὰ τρωκτικὰ, ὡς καὶ εἰς τινὰ εἶδη μὴ ἀνθρωποειδῶν πιθήκων. Σημειωτέον, ὅτι εἰς τὴν παροῦσαν περίπτωσιν ἡ ἰκανότης τῆς ἐπισκευῆς τοῦ DNA ἀποτελεῖ τὸν βασικὸν παράγοντα, τὸν καθορίζοντα τὸν ρυθμὸν τοῦ γήρατος καὶ τὴν διαφορὰν τῆς ΔΖ μεταξὺ ἀνθρώπου καὶ χιμπατζῆ.

Ὡς εἶναι φυσικόν, ἀλλοιώσεις εἰς τὴν ἀρχικὴν δομὴν τοῦ DNA δύνανται νὰ ἐπιφέρουν μεταβολὰς εἰς τὴν λειτουργίαν τῶν κυττάρων καὶ πτῶσιν τῆς ἰκανότητος τοῦ εἰδικοῦ συστήματος τοῦ ὄργανισμοῦ ν' ἀντιδρᾷ κατὰ τῆς ἐντάσεως (Stress) καὶ τῶν διαφόρων ἐπιβλαβῶν ἐξω-ἐσωτερικῶν παραγόντων. Ἐπειδὴ ὁμως ὑπάρχουν πολλαὶ μορφαὶ βλάβης καὶ συστήματα ἐπισκευῆς τοῦ DNA λογικὸν εἶναι, νὰ μὴ ἀναμένεται εἰς ἀπλοῦς τύπος βλάβης τοῦ DNA, ἀλλ' οὔτε καὶ ἀπουσία δυνατότητος αὐθορμητῶν τρόπων ἐπισκευῆς διὰ νὰ προκληθοῦν ὅλαι αἱ μορφαὶ ἐπεξεργασιῶν τῶν παρατηρουμένων κατὰ τὸ γήρατος. Ἐν τούτοις, ἐπόμενον εἶναι, ὅτι ἄτομα μετὰ διάφορα ἐλαττώματα τοῦ DNA, νὰ παρουσιάσουν, κατὰ ἓνα ἢ ἄλλον τρόπον μερικὰς ἐκδηλώσεις προώρου γήρατος (προγήρια, Xeroderma pigmentoum κτλ). Ὅμοιος, ἐπειδὴ εἰς ἀπλοῦς παράγων δὲν εἶναι δυνατόν νὰ προξενήσῃ ὅλας τὰς μορφὰς βλάβης τοῦ DNA, λογικὸν εἶναι νὰ μὴ δύναται νὰ προκαλέσῃ ὁμοιομόρφως καὶ ἐν ἀναλογία ὅλας τὰς μορφὰς τοῦ γήρατος.

Ὡς πρὸς τὴν θέσιν καὶ τὴν ἐκδήλωσιν τῆς βλάβης τοῦ DNA φαίνεται, ὅτι ἡ δομὴ τῆς χρωματίνης παίξει κύριον ρόλον εἰς τὴν ρύθμισιν τῆς προσιτότητος ἢ τῆς δυνατότητος τοῦ τρόπου τῶν κληρονομικῶν καταβολῶν (genomè) ἀπὸ τοὺς ἐπιβλαβεῖς λημικοὺς παράγοντας καθὼς καὶ εἰς τὴν κινητοποίησιν τῶν συστημάτων ἐνεργείας διὰ τὴν ἐκτέλεσιν τῆς ἐπισκευῆς καὶ τῶν ἐπακολούθων ταύτης. Ὡς ἐκ τούτου, τὰ τελικῶς διαφοροποιούμενα καὶ γηράσκοντα μεταμιτωτικὰ κύτταρα δὲν προσφέρονται δι' εὐχρηστα πρότυπα συστημάτων ἐρεύνης. Ἐκτὸς τούτου, ὑπάρχουν καὶ ἄλλοι λόγοι, μεταξὺ τῶν ὁποίων εἶναι καὶ τὸ ὅτι αἱ ἱστὸναι ὑπ' ἀριθ. H1, H3 καὶ H4 ὑφίσταται μετατροπὰς καὶ τὸ σύστημα ἐνζύμων ἐπισκευῆς τοῦ DNA παρουσιάζει ΣΓ ἐλαττώματα. Ἐκ τούτων καὶ ἄλλων συνεπάγεται, ὅτι ἡ ἐπισώρευσις ἀλλοιώσεων τοῦ DNA τῶν μεταμιτωτικῶν κυττάρων δύναται νὰ τεθῆ ὑπὸ ἑλεγχον μετὰ τὸ ἐνζύμα ἐπισκευῆς τούτου, καθὼς καὶ μετὰ τὴν δομὴν τῆς χρωματίνης. Ἡ ἀνάγκη ὅθεν τῆς μελέτης τῶν ἐντὸς τῶν κυττάρων συμβαινόντων εἰς τοὺς ζῶντας ὄργανισμοὺς καθι-

σταται εμφανής. Διὰ τὴν κατανόησιν οὗτω πλήρης ὁ σημαντικὸς ρόλος τῆς ἐπισκευῆς τοῦ DNA εἰς τὴν διατήρησιν τῆς ἀκεραιότητος τῶν κληρονομικῶν καταβολῶν καὶ εἰς τὴν ἐξασφάλισιν μακροζωίας, καθίσταται ἀπαραίτητον, ὅπως ἐρευνηθοῦν *in vivo* οἱ διάφοροι τύποι βλαβῶν τοῦ DNA καὶ ἡ ἐπακολουθοῦσα ταύτας ἐπισκευή. Μέχρι τοῦδε ὁμως ἡ μελέτη βλάβης καὶ ἐπισκευῆς τοῦ DNA ἐγένετο μεμονομένως ἐκ καλλιέργειας βακτηριδίων ἢ ἄλλων μονοκυτταρικῶν ὀργανισμῶν, εἰς μεμονωμένα κύτταρα ἀπὸ τομεῖς ἰστών κτλ. Ὡσαύτως, αἱ ἐξετάσεις αὗται ἐγίνοντο χωρὶς νὰ ληφθῇ ὑπ' ὄψιν καὶ ἡ δυνατότης τοῦ ρόλου τῶν διαφόρων ἄλλων παραγόντων, ὅπως τῶν ἐν κυκλοφορίᾳ ὁρμονῶν καὶ ἄλλων τοῦ αἵματος συστατικῶν, ἢ μιτωτικῆ δραστηριότητος διαφόρων τύπων κυττάρων, ἢ κατάστασις διαφοροποιήσεως, ἢ θερμοκρασία, τὸ pH, ἢ σχετικὴ κατάστασις ἀνοξαιμίας (Lyxoxia) καὶ μεταφοράς τῶν διαφόρων στοιχείων διὰ τῶν μεμβρανῶν, ὁ βιολογικὸς ρυθμὸς μεταβολισμοῦ κτλ. Χρειαζεται, ὡς εὐνόητον τυγχάνει, ἐμπεριστατωμένη ἔρευνα, καθ' ὅσον ἡ προσήκουσα μεθοδολογία εἶναι ἐκείνη ἢ ὅποια θὰ ἐπιτρέψῃ τὴν ἀποκάλυψιν τῆς βλάβης-ἐπισκευῆς τοῦ DNA τῶν κυττάρων, τῶν εὐρισκομένων εἰς ὅλα τὰ σημεῖα τοῦ σώματος. Ὅθεν πρὸς ὀλοκληρωτικὴν μελέτην τῶν ἀνωτέρω χρειάζεται ἀναντιρρήτως νὰ γίνῃ καὶ ἀνωτέρω ἔλεγχος *in vivo*. Ἄνευ τούτου τὰ συλλεγόμενα ἀποτελέσματα, ἀκόμη καὶ τὰ ἐκ παραλλήλων ἐρευνῶν προερχόμενα τοιαῦτα, δὲν φαίνεται νὰ λαμβάνονται ὑπ' ὄψιν ὑπὸ τῶν εἰδικῶν, ὡς μὴ ἀξιόπιστα. Διὰ τὸν ἀνωτέρω σκοπὸν συνιστᾶται ἡ ἐπιλογή ἢ ἡ ἀνάπτυξις προτύπων συστημάτων ἐρεύνης καὶ ἐκ μὴ συγγενῶν ζώων, διότι ταῦτα ἐπιτρέπουν τὴν ἀνίχνευσιν τοῦ φυλογενετικοῦ προτύπου καὶ τὴν ἀναγνώρισιν καὶ ἐξέτασιν συστημάτων ἀσφαλούς μακροβιωτικότητος εἰς ὅλα τὰ ἐπίπεδα τῆς βιολογικῆς ὀργανώσεως. Τέλος ἀπαιτεῖται καὶ ὁ χειρισμὸς τῆς ΔΖ, εἴτε τῆ βοήθειᾳ διατιττικοῦ ἐλέγχου, εἴτε διὰ τῆς χρήσεως εἰδικῶν ἐξωγενῶν οὐσιῶν. Μόνον διὰ τούτων θὰ σχηματισθοῦν τὰ κατάλληλα πρότυπα συστημάτων διὰ τὸν κατ' ἀκολουθίαν καθορισμὸν τοῦ ρυθμοῦ τῆς ἐπισωρεύσεως βλαβῶν εἰς τὸ DNA τῶν κυττάρων ἀπὸ τοὺς ἐπιλεχθέντας ἰστούς.

Ἐκτὸς τοῦ DNA, ἕτερον σπουδαίας σημασίας στοιχεῖον εἶναι καὶ τὸ γνωστὸν RNA (ribonucleic acid), τὸ ἀντίστοιχον τοῦ προηγουμένου, ὅπερ μεταβιβάζει διὰ τοῦ ἐνζύμου, τῆς acetylcholinesterase, τῆς παραγγελίας εἰς τὸ παράγον τὴν πρωτεΐνην σύστημα τοῦ κυττάρου. Τοῦτο, ἔχον δομὴν «μονοσχοινικοῦ» ἑλικος (singls stranded helix) δὲν δύναται νὰ παράγῃ «ἀντίγραφο τοῦ ἑαυτοῦ του». Ὡσαύτως, τὸ RNA μὲ τὰς 4 τουλάχιστον ποικιλίας καὶ μὲ τὰς πλείονας ὑποποικιλίας (60 περίπου, μόνον τύπους μεταφορικοῦ RNA) (transfer RNA ἢ tRNA) δὲν εἶναι εἰς θέσιν νὰ ἐκτελέσῃ οὐδεμίαν χρήσιμον λειτουργίαν ἄνευ σαφῶν ἐπεξηγηματικῶν ὁδηγιῶν ἐκ τοῦ DNA. Τὸ RNA ἐργάζεται ἐντὸς καὶ ἐκτὸς τοῦ πυρήνος καὶ εἰς τὸ πρωτόπλασμα, τὸ κύριον τοῦτο σῶμα τοῦ κυττάρου. Ὡσαύτως, ἐντὸς τοῦ πρωτοπλάσματος ὑπάρχουν στὰ οὗτω καλούμενα ὀργανίδια (organelles), τὰ γενετικά στοιχεῖα διὰ τὰ κυτταρικά τμήματα, τὰ ὅποια δὲν ἀνήκουν, οὔτε εἰς τὸν πυρήνα, οὔτε εἰς τὴν κυτταρικὴν μεμβράνην καὶ σχετικῶς πρὸς ταύτην, ὁ ρόλος ταύτης ἀρχικῶς ἔθεωρεῖτο ὡς γνωστὸν προστατευτικὸς, ἥτοι διὰ νὰ παρεμποδίσῃ τὸ πρωτόπλασμα νὰ ἐξέρ-

χεται τῶν ὀρίων τοῦ κυττάρου. Ἐν τούτοις σήμερον ἡ μεμβράνη αὕτη θεωρεῖται ὡς δυναμικὸν τεῖχος, πλήρες εἰσόδων καὶ ἐξόδων, μὲ λαβυρίνθους καὶ μυστικὰς διόδους, μὲ πύργους ἀσφαλείας καὶ θέσεις φρουρῶν καὶ μὲ σημεῖα συνθημάτων, βάσει τῶν ὁποίων ξένα σώματα δύνανται νὰ εἰσέλθουν ἢ ν' ἀπωθηθοῦν πλήρως ἐξ ἑνὸς τμήματος τοῦ κυττάρου, ἔχοντος ἐξαιρετικῶς πολὺπλοκὸν λειτουργικὴν ἱκανότητα. Πρὸς κατάδειξιν τούτου ὑπενθυμίζεται ὁ βιολογικὸς ρόλος τῆς κυτταρικῆς μεμβράνης κατὰ τὰς ἐπεξεργασίας τοῦ γήρατος, ὁ σχετικὸς μὲ τὴν ἀδυναμίαν τῆς καρδίας τῶν ΓΖ εἰς τὸ ν' ἀντιδρᾷ ἀποτελεσματικῶς κατὰ τῆς ἐντάσεως (Stress) καὶ τῶν ἄλλων ἀντιξοοτήτων λόγῳ ἐλαττώσεως τῆς συσπαστικῆς ἱκανότητος τοῦ μυοκαρδίου, τῆς προερχομένης ὡς ἐλέχθη ἀλλαγῆς (M.I) ἐκ τῆς ἀλλοιώσεως τῆς κυκλοφορίας καὶ τῆς ἐσωτερικῆς ἀπορροφήσεως τοῦ ἀσβεστίου, διὰ μέσου τῆς μεμβράνης τῶν καρδιακῶν κυττάρων. Πράγματι, αἱ σχετικαὶ ἔρευναι ἀπέδειξαν, ὅτι ἀλλοιώσεις εἰς τὴν ἀνταλλαγὴν ἀσβεστίου διὰ μέσου τῶν μεμβρανῶν ἀπετέλουν τὴν αἰτίαν διὰ μειωμένας συσπαστικὰς ἀντιδράσεις τοῦ μυοκαρδίου ΓΠ εἰς τὸ φάρμακον isoproterenol. Ἡ ἔρευνα αὕτη ἀπεσκόπει εἰς τὸ νὰ ἐξηγήσῃ τὸ αἷτιον τῆς ἐπιδράσεως τοῦ γήρατος ἐπὶ τῆς κινήσεως τῶν ἰόντων τοῦ Ca. Βάσει τούτου ἐλπίζεται ὅτι θὰ καταστῇ δυνατὸς ὁ σχεδιασμὸς φαρμάκων διὰ τὴν βελτίωσιν τῶν λειτουργικῶν ἀντιδράσεων τῆς καρδίας εἰς τοὺς γέροντας.

Τρόπος Ἐκδηλώσεως τῶν Γονιδίων εἰς τοὺς Γηράσκοντας Ὄργανισμούς:

Λόγῳ τῆς μεγάλης σταθερότητος τῶν πρωτεϊνῶν, αἱ ὁποῖαι ἀποτελοῦν τὸ γενετικὸν σύστημα, ἢ σκέψις ὅτι αἱ μακροχρόνιαι βλάβαι τῆς χρωματίνης θὰ ἠδύναντο ἐπιδράσουν ἐπὶ τῶν κυτταρικῶν ἐπεξεργασιῶν τοῦ γήρατος ἀπετέλεσαν ἀντικείμενον πλειόνων ἐρευνῶν. Γενικῶς ἐπιστεῦετο ὅτι αἱ σημαντικαὶ μεταβολαὶ τοῦ γήρατος, ὡς ἀποτέλεσμα τῶν μεταβολῶν εἰς τὰς ἱστόνας ἢ τῆς τάσεως πρὸς ἐπέκτασιν τῶν βιοχημικῶν μετατροπῶν τούτων, θὰ ἠδύναντο νὰ προξενήσουν δομικὰς ἢ λειτουργικὰς μεταβολάς, ὡς ἐπὶ τὸ πλεῖστον εἰς τὴν χρωματίνην. Ἐν τούτοις, κατὰ τὰς ἀπόψεις ἄλλων, μαζικαὶ μεταβολαὶ εἰς τὴν χρωματίνην κατὰ τὸ γῆρας εἶναι μᾶλλον ἀπίθανοι, ἐνῶ λογικώτερον εἶναι ν' ἀναμένονται λεπτεπίλεπται, περίπλοκοι ἢ ἀπατηλαὶ τοιαῦται. Αἱ τοιοῦτου δόμοις εἶδους μεταβολαὶ, ὡς εἶναι φυσικόν, δυσκόλως δύνανται ν' ἀνιχνευθοῦν μὲ τὰς ἐν χρῆσει μεθόδους. Οὕτω πλείονες μελέται περιεπλέχθησαν ὑπὸ τοιούτων ἀλλοιώσεων, ὡς ἡ τῆς πρωτεάσης (protease) τῶν χρωμοσωμῶν καὶ τῶν διακυμάνσεων τῶν ἐνδογενῶν νουκλεάσεων (nucleases). Ἐτέρα δυσκολία παρετηρήθη καὶ μὲ τὸ ζήτημα τοῦ κατὰ πόσον δοθεῖσα τις χρωμοσωμικὴ πρωτεΐνη προέρχεται ἀπὸ τὸν πυρήνα ἢ τὸ πρωτόπλασμα. Σήμερον ἡ σκέψις, ὅτι ἡ ἐκ μεταβολισμοῦ (turn over) τῶν ἱστόνων δύναται νὰ παίξῃ κρίσιμον, ἂν καὶ παθητικόν, ρόλον ἀπασχολεῖ τὴν σκέψιν τῶν ἐρευνητῶν. Εἰς τὴν προκειμένην περίπτωσιν μετατροπῆς φαίνεται καὶ τοῦτο βεβαίως κατὰ τὴν γνώμην τῶν εἰδικῶν ὅτι ἡ ἐνέργεια τῆς ἀκυλώσεως (acetylation) εἶναι πιθανωτέρα νὰ συμμετέχῃ εἰς τοῦτο, ἀπὸ τὴν φωσφορύλωσιν (phosphorylation), διότι αὕτη δὲν περιορίζεται εἰς τὰ ὑπὸ διαίρεσιν κύτταρα. Ἐξ ἄλλου ἡ δυναμικὴ ἐνέργεια μεταβολισμοῦ δι' ἀκυλώσεως εἰς ἀμφοτέρας τὰς περιπτώσεις, μετατροπῆς ἢ ὕδρο-

λύσεως, ένισχύει περισσότερο την πεποίθησιν περί τής ίκανότητος ταύτης πρὸς ἀλληλοενεργείας διασπάσεως καὶ ἐπανακατασκευῆς, αἱ ὁποῖαι δὲν εἶναι δυνατόν νά παραμένουν ἐν ἀνακοπῇ διὰ παρατεταμένον χρονικὸν διάστημα. Σχετικῶς μὲ τὴν ρύθμισιν τής ἐκφράσεως τῶν γονιδίων εἰς τὰ ΓΖ, αἱ ὑπάρχουσαι πληροφορίες εἶναι ἀνεπαρκεῖς. Τοῦτο ἀποτελεῖ ἀναποφευκτον συνέπειαν τής ἑλλείψεως γνώσεων ἐπὶ τοῦ μηχανισμοῦ τής γενετικῆς ρυθμίσεως εἰς τὰ εὐπυρηνοκύτταρα (eucaryotes). Ἐξ ἄλλου, ἐκ διαφόρων ἐρευνῶν εἰς ἐπιμύς στελέχους C57 δὲν εὐρέθησαν διακυμάνσεις ποσότητος ἰστονῶν εἰς τὴν μονάδα τοῦ DNA, ἀλλ' οὔτε καὶ τοιαῦται εἰς τὴν εὐαισθησίαν τής nuclease ἢ μὲ τὸ μέγεθος τοῦ νουκλεοσώμου (nucleosome). Τὸ μόνον, δπερ ἐπαρατηρήθη ἦτο ἡ πτώσις εἰς τὴν ποσότητα τής HI ἰστόνης εἰς τινὰς ἰστοὺς καὶ ἡ ἀύξησης τοῦ ἐπιπέδου ταύτης εἰς ἄλλους. Ἡ ἐπὶ τούτου διδομένη ἐξήγησις εἶναι ὅτι κατὰ τῶν πειραματισμῶν δὲν εἶχεν ἀποκλεισθῆ ἡ ἐνέργεια τής πρωτεάσης εἰς τὴν πρώτην περίπτωσιν καὶ ἡ τοιαύτη τῶν ὀξεοδιαλυτῶν καταλοιπῶν ἀπὸ τὰ λυσόσωμα, ἐμφανιζομένων ὑπὸ μορφῆν ψευδοσχηματισμῶν εἰς τὴν δευτέραν τοιαύτην. Αἱ ἔρευναι συνεχίζονται πρὸς ἐξακριβῶσιν τοῦ πραγματικοῦ μηχανισμοῦ.

Αἱ γνῶμαι ὄθεν τῶν κυριωτέρων ἐρευνητῶν καὶ ὡς πρὸς τὰς διαφοροὺς ἐκδηλώσεις τοῦ γήρατος καὶ τής πορείας τῶν ἐπεξεργασιῶν τούτου καταλήγουν κατ' αὐτούς, εἰς τρία μείζονα συμπεράσματα, ἦτοι ὅτι α) ἡ ἐπιβράδυνσις τοῦ ρυθμοῦ τοῦ γήρατος ἐκ πλημμελῶν λειτουργιῶν τοῦ σώματος φαίνεται ν' ἀποτελῆ κατὰ τὸ μᾶλλον ἢ ἦττον γενικὸν φαινόμενον, κοινὸν μεταξὺ τῶν πολυκυτταρικῶν ζῶων, β) τὰ ὄργανα τῶν διαφορῶν συστημάτων δὲν γηράσκουν κατὰ τὸν αὐτὸν τρόπον ἢ μὲ τὴν αὐτὴν ταχύτητα ἢ κατὰ τὸν αὐτὸν βαθμὸν εἰς ἕκαστον ἄτομον ἐνὸς δοθέντος εἴδους ζῴου ἢ στελέχους καὶ γ) αὐτὸ τοῦτο τὸ σύστημα ὀργάνων δὲν γηράσκει ἀναγκαστικῶς μὲ τὸν αὐτὸν τρόπον, οὔτε μὲ τὸν ἴδιον ρυθμὸν, ἀλλ' οὔτε καὶ μὲ τὴν αὐτὴν ἔντασιν εἰς τὰ διάφορα εἶδη ζῴων.

Λόγω τῶν ἀνωτέρω συμπερασμάτων καθίσταται δύσκολον νά γίνη ἀποδεκτὴ μία καὶ μόνη θεωρία περί γήρατος. Ἐν τούτοις, εἰς ἕκαστον εἶδος ζῴου, ἀκόμη καὶ δι' ἐν τοιοῦτον γνωστοῦ γενοτύπου, ὑπάρχει εἰδικὸν τις ἀνώτατον ὄριον ΔΖ. Οὐσιαστικῶς ἡ ἐννοία τοῦ γήρατος εἶναι μία καθορισμένον χρόνον πορεία καὶ κατεύθυνσις διὰ τὰς μεταβολὰς ἐνὸς ἀτόμου, λαμβανούσας χώραν εἰς τὰ διάφορα μέρη τοῦ σώματος, τὸ ὄλικὸν ἄθροισμα τῶν ὁποίων ἐπεξεργάζεται τὴν ἀδυναμίαν τούτου εἰς τὸ ν' ἀνθίσταται κατὰ τῶν ἀντιξοοτήτων καὶ τῶν προσβολῶν τοῦ περιβάλλοντος καὶ νά καταλήγῃ βαθμιαίως εἰς τὸν θάνατον. Εἰδικώτερον ὁ χρόνος τής ΔΖ εἶναι πράγματι ὁ ἀντικατοπτρισμὸς τοῦ ἄθροίσματος ὄλων τῶν ἐπισωρευθεισῶν, ἐπιβλαβῶν μεταβολῶν κατὰ τὴν διάρκειαν τοῦ βίου ἐνὸς ὄντος, ἀντιπροσωπευτικοῦ τοῦ εἴδους του, αἱ ὁποῖαι ἐν τῷ σύνολῳ των δύνανται νά χαρακτηρισθοῦν ὡς γήρας.

Τρόπος Ἐλέγχου Ζωῆς καὶ Πιθανὸν Θανάτου.

Ἐκ διαφορῶν παρατηρήσεων προκύπτει, ὅτι ἡ φύσις ἔχει ὡς πρόγραμμα τὴν

ἐπιβίωσιν παντός ὄντος, μὲ τὸν ἀντικειμενικὸν σκοπὸν τὴν διαιώνισιν τοῦ εἶδους του. Τοῦτο ὁμως συνήθως διαρκεῖ μέχρις ὅτου ἐξασφαλισθῆ ἡ δημιουργία ἀπογόνων καὶ ἡ ἀνάθρεψις τούτων διὰ τὴν πραγματοποίησιν τῶν ἰδικῶν τῶν προδημιουργικῶν ἱκανοτήτων.

Πρὸς ἐξασφάλισιν τούτου ἡ φύσις παράγει πλουσιοπαρόχως τὰ στοιχεῖα ἀναπαραγωγῆς (ὡὰ, σπερματοζωάρια) καὶ ἄλλα ὄντα (ἔντομα κ.τ.λ.), τὰ ὁποῖα εἶναι εὐκόλως νὰ καταστραφῶν. Εἰς ἄλλας περιπτώσεις, καθ' ὅσους οἱ ὄργανισμοὶ ὑποχρεοῦνται νὰ ὑποστοῦν πλείονας μεταμορφώσεις ἢ νὰ διέλθουν ἄλλας φάσεις μέχρι ὠριμάνσεως, ἕκαστον μέρος τοῦ σώματος, ὅταν ἡ περίοδος τῆς ἀναπαραγωγῆς ἐπέλθῃ, ἀρχίζει ἄνευ χρονοτριβῆς νὰ ἐργάζεται πυρετωδῶς μέχρι τοῦ σημείου τῆς ἐξασφαλισεῶς ἀπογόνων. Οὕτω, π.χ. ὁ μεταξοσκώληξ, ὅταν ἡ φάσις τῆς περιελίξεως καὶ κατασκευῆς τοῦ κουκουλίου ἐπέλθῃ, οὗτος δὲν τρώγει καὶ δὲν ἡσυχάζει. Ὅλα τὰ γονίδια στρέφονται πρὸς τοὺς σχετικoὺς ἀδένας, οἱ ὁποῖοι τότε ἀρχίζουν νὰ ἐκκρίνουν τὴν πρώτην ὕλην καὶ νὰ «κλώθουν» μετὰξιν διὰ τὴν προφύλαξιν τούτου μὲ τὴν κατασκευὴν τοῦ περιβλήματος. Τελικῶς διὰ πίεσεως ἐξέρχεται μία βότρυδα (moth) ξεδιπλωμένη συντόμως εἰς τι ἐλκιστικὸν «πλάσμα», τὸ ὁποῖον, ἔαν κατὰ τὴν διαδρομὴν τοῦ συμπίεση νὰ συναντήσῃ ἐγκαίρως τὸ ταῖρι του, «συνουσιάζεται» ἀπαξ καὶ θνήσκει κατόπιν ἀπὸ ὀλίγας ἡμέρας ζωῆς. Καὶ ὅλη ἡ «πυρετώδης» αὕτη προπαρασκευη γίνεται διὰ μίαν, ἂν καὶ ὄχι πάντοτε ἐξησφαλισμένην, εὐκαιρίαν πρὸς διάδοσιν τοῦ εἶδους τούτου.

Ὁ σολομὸς τοῦ Εἰρηνικοῦ Ὀκεανοῦ ἀποτελεῖ ἕτερον κλασικὸν παράδειγμα σχετικῶς μὲ τὰ ἀνωτέρω. Ὁ ἰχθύς οὗτος πρὸ τῆς περιόδου ἀναπαραγωγῆς φαίνεται ὡς ἐν ζωηρὸν πλάσμα, ἐφοδιασμένον μὲ καταπληκτικὴν δύναμιν, ἥτις καθιστᾷ τούτον ἱκανὸν νὰ διανύσῃ 2.000 μίλ., κολυμβῶν ἐναντίον τοῦ ρεύματος μεγάλων ποταμῶν, ὡς π.χ. τοῦ Yukon τῆς Ἀλάσκας καὶ ἀνοίγει τὸν δρόμον του διὰ μέσων ὄλων τῶν ἐμποδίων, ὡς «πρωταθλητῆς τοῦ δεκάθλου». Οὗτος συμπεριφέρεται καὶ ὡς μία πραγματικὴ «μηχανὴ» ἐναντίον τῆς βαρύτητας. Κολυμβᾷ, ἀναπηδῶν, καὶ ὑπερπηδῶν καταρράκτας ἢ φράγματα ὑδατοπτώσεων μὲ ἀκατάσχετον ὀρμὴν, διὰ νὰ φθάσῃ τέλος εἰς τὰ μερῆ τῆς ὠτοκίας. Ἐκεῖ τὸ θῆλυ γεννᾷ 8.000 περίπου ὡὰ εἰς ἕνα ἐπελεχθέντα καθαρὸν ἀμμόδει λακκίσκον, εἰς τὸν ὁποῖον ὀλίγον μετὰ ταῦτα τὸ ἄρρεν ἔρχεται διὰ νὰ «καλύψῃ» ταῦτα διὰ τοῦ σπέρματός του. Εὐθύς ὡς τοῦτο λάβῃ χώραν καὶ ὁ θαυμασίος οὗτος ἰχθύς, τὸ ἔμβλημα τοῦτο τῆς δυνάμεως, ὑγείας καὶ ὠραιότητος, ἐκτελέσει τὰς ὑποχρεώσεις του πρὸς ἀπόκτησιν «ἀπογόνων», ἀρχίζει νὰ γηράσκῃ κατὰ ἕνα ἀξιοπεριέργον τρόπον. Τὸ γήρας εἰς τὴν πραγματικότητα ἐπέρχεται σχεδὸν διὰ νυκτὸς καὶ ἐντὸς δύο ἐβδομάδων, ὁ πρῶν λαμπρὸς καὶ χρυσιζὼν ἰχθύς οὗτος δὲν εὐρίσκεται πλέον ἐν τῇ ζωῇ. Φαίνεται ὅτι ἡ κινητοποίησις τῆς ἐνεργείας διὰ τὴν «ἠράκλειον» προσπάθειαν τοῦ ἰχθύος τούτου πρὸς ἐπάνοδον του εἰς τὰ μέρη τῆς ὠτοκίας, ὡς καὶ ἡ ἐπιτάχυνσις τοῦ γήρατος καὶ ἡ φυσικὴ του κατάρρευσις ὀφείλεται εἰς μίαν ἀσυνήθη ἐντατικὴν ἐκκρίσιν τῶν κορτικοστεροειδῶν ὁρμονῶν. Εἰς περίπτωσιν καθ' ἣν ὁ σολομὸς παρεμποδισθῆ νὰ ἔλθῃ εἰς σεξουαλικὴν ὠριμάνσιν διὰ τῆς ἀφαιρέσεως τῶν «ὀρχέων» οὗτος ζεῖ τουλάχιστον δύο φορὰς περισσότερον τοῦ κανονικοῦ.

Κάτι τι τὸ παρόμοιον λαμβάνει χώραν καὶ μετὰ τὸ θῆλυ τοῦ ὀκτάποδος. Ὅλιγον τι πρὸ τῆς ὠτοκίας τοῦτο φαίνεται νὰ εὐρίσκεται εἰς ἀκμαιοτάτην κατάστασιν, ὅσον ἀφορᾷ τὸ βᾶρος σώματος, ὑγείαν καὶ σθένος. Εὐθὺς μετὰ τὴν ὠτοκίαν, τὸ θῆλυ τοῦτο ἀφιερώνει ὅλην του τὴν προσοχὴν εἰς τὴν ἐπιβλεψιν καὶ προάσπισιν τῶν ὠδῶν καὶ μάλιστα εἰς τοιοῦτον βαθμὸν ὥστε νὰ μὴ ἐνδιαφέρεται ἀκόμη καὶ διὰ τροφήν. Μέχρι τῆς ἐκκολάψεως τῆς ὠδῶν, (8 ἡμ. βραδύτερον) τὸ ζῶον τοῦτο ἔχει χάσει αἰσθητῶς βᾶρος καὶ δύναμιν. Ταυτοχρόνως, ἡ κατάστασις τούτου ἀρχίζει νὰ καταρρέει καὶ νὰ ἐπιδυνοῦται προοδευτικῶς, μετὰ ἀποτέλεσμα τὴν ἀπώλειαν τῆς ζωῆς του. Ἐκ σχετικῶν ἐρευνῶν ἀπεδείχθη ὅτι ἡ κατάρρευσις καὶ ὁ θάνατός του εἶναι ἔργον τῶν ὀπτικῶν ἀδένων, δύο μικρῶν σφαιροειδῶν ὀργανιδίων, συνδεομένων μετὰ τὸν ἐγκέφαλον. Τὸ ζευγὸς τῶν ἀδένων τούτων ἀποτελεῖ τὸ μόνον ὑπάρχον ἐνδοκρινικὸν σύστημα εἰς τὸ ζῶον αὐτὸ καὶ θεωρεῖται, ὡς ἡ ὑπόφυσις εἰς τὰ σπονδυλωτά. Τὰ ὄργανα ταῦτα ἐλέγχουν τὴν σεξουαλικὴν δραστηριότητα, τὴν ἀναπαραγωγὴν, τὴν λήψιν τροφῆς καὶ τὴν μακροβιότητα του ζώου, δι' ὅ καὶ πιστεύεται ὅτι οἱ ὀπτικοὶ ἀδένες οὗτοι προκαλοῦν τὴν σειρὰν τῶν ἐπεξεργασιῶν, αἵτινες καταλήγουν εἰς τὴν καταστροφὴν τοῦ ζώου. Πράγματι διὰ τῆς ἀφαιρέσεως τούτων μετὰ τὴν ὠτοκίαν, τὸ ζῶον δὲν ἐνδιαφέρεται πλέον διὰ τὰ ὠὰ του, ἀρχίζει νὰ τρώγῃ, τὸ βᾶρος του αὐξάνει καὶ ἡ ΔΖ παρατείνεται αἰσθητῶς. Ἡ μεγαλύτερα ΔΖ τοῦ κανονικοῦ ὀκταπόδος μετὰ τὴν ὠτοκίαν εἶναι 51 ἡμ. Διὰ τῆς ἀφαιρέσεως ὁμοῦ ἐνός τῶν ὀπτικῶν ἀδένων ἡ ΔΖ παρατείνεται μέχρι 90 ἡμέρας καὶ διὰ τῆς τοιαύτης ἀμφοτέρων τῶν ἀδένων τὸ ζῶον ζεῖ 9 περίπου μῆνας! Τὰ ἀποτελέσματα ταῦτα παρέχουν ἐνδείξεις, ὅτι τὸ γῆρας καὶ ἡ θανὴ τοῦ ὀκτάποδος εἶναι προγραμματισμένη ἀπὸ τὸ ὁρμονικὸν σύστημα διὰ μέσου τῶν ὀπτικῶν ἀδένων. Ἐξ ἄλλου, ὡς θὰ γίνῃ λόγος ἀλλαγῆς (III μέρος) ἢ παραμπόδισις ἢ διαταραχὴ τῆς ἀρμονικῆς ρυθμίσεως ἀσφαλῶς δύναται νὰ ἐπιφέρει σοβαρὰς λειτουργικὰς διαταραχὰς εἰς τὸν ὀργανισμόν καὶ ἐπιτάχυνσιν τῆς ἐπεξεργασιῶν τοῦ γήρατος. Βάσει τῶν ἀνωτέρω δύναται νὰ λεχθῆ, ὅτι τὸ πρωταρχικὸν ἐνδιαφέρον τῆς φύσεως εἶναι ἡ διαιώνησις τοῦ εἴδους, οὐχὶ ὁμοῦ παντοῦ καὶ τοῦ ἀτόμου· καὶ νὰ ἐξαχθῆ τὸ συμπέρασμα, ὅτι, ἐφ' ὅσον τὸ ζωογόνον στοιχεῖον, τὸ DNA, δύναται νὰ προγραμματίσῃ τὴν ἀνάπτυξιν τῆς ζωῆς τῶν κυττάρων κατὰ ἓνα τρόπον διαφέρονται εἰς τὰ διάφορα ὄντα, τοῦτο θὰ ἦτο ἐξ ἴσου ἰκανόν, νὰ προγραμματίσῃ καὶ τὸ γῆρας τούτων καὶ νὰ προκαλέσῃ τὴν καταστροφὴν των κατὰ ἓνα τρόπον ἐξ ἴσου διάφορον.

Προσομοίωσις Κυττάρου μετὰ Μηχανῆν.

Ἄν καὶ γεροντολόγοι τινὲς πιστεύουν, ὅτι ἕκαστον εἶδος ἴσπου ἔχει, ὡς λέγουν, τὸ ἰδικόν των «χειρόγραφον» διὰ τὴν ἐναρξίν τοῦ γήρατος, ἐν τούτοις ἡ πλειοψηφία τούτων παραδέχεται, ὅτι τὸ γῆρας πρέπει νὰ θεωρεῖται ὡς πολυπλοκὸν φαινόμενον, ὃπερ πιθανόν εἶναι, ν' ἀπαιτήσῃ τὴν παραδοχὴν καὶ χρησιμοποίησιν διαφορετικῶν τοῦ συνήθους ἐπιστημονικῶν ἀρχῶν πρὸς ἐξήγησιν τῶν συμβαινόντων κατὰ τὰς ἐπεξεργασίας τούτου. Ὑπάρχουν ὁμοῦ ἄλλοι ἐρευνηταὶ μετὰ τὰς ἀπόψεις, ὅτι ἡ πορεία τοῦ γήρατος δύναται νὰ κατανοηθῆ ἀπλῶς διὰ τῆς ἐπισωρευσεως ἀτυχημάτων, σφαλμάτων καὶ συσσωρευσεως κα-

ταλοίπων εκ τῆς λειτουργίας τοῦ κυττάρου εἰς τὸ πέρασμα τοῦ χρόνου. Μὲ ὅλα αὐτὸ τὸ κύτταρον, κατὰ τὰ λεγόμενά των, δύναται νὰ θεωρηθῆ, ὡς μία ἐν-
τατικῶς ἐργαζομένη μηχανή καὶ ὡς τοιαύτη, θὰ πρέπει νὰ ὑπόκειται καὶ εἰς
σχετικὴν φθορὰν καὶ παραγωγὴν καταλοίπων, περὶ ὧν θὰ γίνῃ λόγος ἄλλα-
χοῦ.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Αἱ ἤδη περιγραφεῖσαι (Μερ. I) μεταβολαὶ εἰς τὰ διάφορα ὄργανα τῶν γη-
ρασκόντων ὀργανισμῶν, συνοδεύονται, ὡς εἶναι ἐπόμενον καὶ μὲ ἄλλας τοιαύ-
τας, ἐκδηλουμένας μὲ διαταραχάς, τῆς φυσιολογικῆς λειτουργίας τῶν ἰσθῶν,
τοῦ μεταβολισμοῦ καὶ κυρίως τῶν βιοχημικῶν ἀντιδράσεων, αἵτινες, ὡς ἀπο-
δεικνύεται, δύναται νὰ συντελέσουν εἰς τὴν διαφώτισιν πλειόνων σκοτεινῶν
τοῦ γήρατος ζητημάτων. Αἱ φυσιολογικαὶ διαταραχαὶ κυρίως προέρχονται ἀπὸ
τὰ ὄργανα τ' ἀποτελούμενα ἐκ μεταμιτωτικῶν κυττάρων (νευρικοῦ καὶ μυϊκοῦ
συστήματος) ἧτοι τῶν μὴ δυναμένων ν' ἀνανεωθοῦν, μετὰ τὴν περίοδον τῆς
ὠριμάνσεως, λόγῳ ἀπώλειας τῆς ἰκανότητος πρὸς διχοτόμησιν. Αὗται εἰς τοὺς
μῦς ἐκδηλοῦνται, ὡς ἐπὶ τὸ πλεῖστον, μὲ ἐμφανῶς ἀξανομένην ἐλάττωσιν τῆς
ἰκανότητος πρὸς ἐπιδόσεις, ὡς τοῦτο διεπιστώθη ἢ ἀπὸ ἐρεύνας (πτήσεις) εἰς
τὰ ἔντομα. Παρόμοιαι ἐλαττώσεις, ὡσταύτως συνδεόμεναι μὲ τὴν ἡλικίαν, πα-
ρητηρήθησαν καὶ εἰς τὸ ἀρχικὸν ἔνζυμον τῆς παραγωγῆς ἐνεργείας διὰ τοὺς
μῦς τῆς καρδίας εἰς τοὺς ἄρρενας λευκοὺς ποντικούς. Ἡ ἐνέργεια αὕτη εἰς τὸ
HZ φαίνεται νὰ εἶναι ἀνάλογος μὲ τὸν βαθμὸν χρησιμοποίησεως τοῦ γλυκο-
γόνου, παρὰ μὲ τὴν περιεκτικότητά τούτου εἰς τοὺς ἰστούς. Σημειωτέον ὅτι οἱ
μῦς τῆς πτήσεως εἰς τὰ ἔντομα ἔχουν βασικὴν δομὴν καὶ βιοχημικὰς ιδιότη-
τας ἀναλόγους πρὸς τὰς τοιαύτας τῶν ἀνωτέρω σπονδυλωτῶν, συμπεριλαμβα-
νομένου καὶ τοῦ ἀνθρώπου, δι' ὃ καὶ ἀποτελοῦν ἓν πρακτικὸν σύστημα ἐρεύ-
νης διὰ σχετικὰς ἐπὶ τοῦ γήρατος μελέτας.

Αἱ διαταραχαὶ μεταβολισμοῦ, ἐμελετήθησαν ἀρχικῶς εἰς τὰ ὀστακόδερμα
μὲ ἐκδηλώσεις ἐλαττώσεις τῆς ἐντάσεως τούτου. Εἰς τὰ θηλαστικὰ μεταξὺ ἄλ-
λων παρατηρεῖται καὶ ἡ ἐναπόθεσις χρωστικῶν κοκκίων λιποφουξίνης (ΛΦ)
ἐντὸς τοῦ πρωτοπλάσματος τῶν κυττάρων τοῦ νευρικοῦ καὶ μυϊκοῦ συστήμα-
τος: Εἰς τὸ σύνολον, ἡ ἐναπόθεσις αὕτη, ἧτις ἀνέρχεται ἐτησίως εἰς 36% δι' ἐ-
κάστην μονάδα ὄγκου τοῦ μυοκαρδίου, καὶ εἶναι κατὰ 5 1/2 φορές ταχύτερα,
ἀπὸ τὴν τοιαύτην τοῦ ἀνθρώπου μὲ τὸ 1/5 τῆς διάρκειας τῆς ζωῆς τούτου,
παρακολληθεῖται, δι' ἐνυοήτους λόγους, μετὰ μεγάλου ἐνδιαφέροντος. Ὡσαύ-
τως αἱ μεταβολικαὶ διαταραχαὶ ἐκ τῶν πρωτεϊνῶν συνίστανται, εἰς περιπτώσιν
βλάβης σώματος τῶν ΓΖ, εἰς ἀξίησιν ἀποκρίσεως ἀζώτου μὲ τὰ οὖρα, λόγῳ
τῆς μεγαλυτέρας τοῦ συνήθους, ἀπωλείας πρωτεΐνης ἐκ τοῦ σώματος. Ἡ
προσθήκη ἀργινίνης καὶ γλυκίνης εἰς τὴν διαίταν δύναται νὰ προλάβῃ τὴν
τοιαύτην ἀπώλειαν. Ὅμοίως παρατηρεῖται καὶ ἐλάττωσις χαλκοῦ, κασιτιέρου
καὶ μαγνησίου εἰς τὸ ἥπαρ. Ἡ παρατηρουμένη ἐλαττωματικὴ ρύθμισις τοῦ με-
ταβολισμοῦ τῶν ὑδατανθρώκων (Α) καὶ λιπιδίων μὲ τὴν πρόοδον τῆς ἡλικίας

συσχετίζεται στενῶς με τὸν διαβήτην καὶ τὴν ἀρτηριοσκλήρωσιν (κυρίως εἰς τὸν ἄνθρωπον καὶ ὀλιγώτερον εἰς τὰ ζῶα). Ἡ προκαλουμένη με τὴν ἡλικίαν παχυσαρκία αὐξάνει τὴν περιφεριακὴν ἀντίστασιν τῶν ἰσθῶν εἰς τὴν ἐνέργειαν τῆς ἰνσουλίνης, με ἀποτέλεσμα τὴν δημιουργίαν, ἀρχικῶς μὲν ἀντιρρόπου (compensatory) ὑπερἰνσουλινισμοῦ, τελικῶς δὲ ἀντιδραστικῆς ἀνεπαρκείας ἰνσουλίνης ἐκ τῆς ἐξαντλήσεως τῶν β-κυττάρων τοῦ παγκρέατος. Οὐχ ἦττον ἡ αὐξήσις χολιστερίνης καὶ τριγλυκεριτῶν εἰς τὸ αἷμα προδιαθέτει εἰς ἀθηρωματοσκλήρωσιν, ὡς ἀποτέλεσμα τῆς ἀρχικῆς βλάβης τοῦ ἐνδοθηλίου καὶ πολλαπλασιασμοῦ τῶν λεῖων μυϊκῶν κυττάρων καὶ με τελικὴν «ἴασιν», τὴν πάχυνσιν τοῦ ἔσω ἀρτηριακοῦ χιτῶνος.

Ἦσαύτως παρατηρήθησαν καὶ διαταραχαὶ τῆς δομῆς τοῦ συνεκτικοῦ ἰστοῦ καὶ τῆς λειτουργίας αὐτοῦ. Γενικῶς διεπιστώθη, ὅτι οἱ σμικρυνόμενοι σταυροειδεῖς δεσμοὶ τῶν ἰνῶν τοῦ κολλαγόνου μεταβάλλονται εἰς τοιοῦτους ἀκαθορίστου δομῆς με τὴν πάροδον τῆς ἡλικίας τῶν ἰσθῶν. Ἦσαύτως διηρηνήθη καὶ ἡ δυνατότης μεταβολῆς τῆς συνθέσεως τῶν δύο τύπων κολλαγόνου κατὰ τὸ γῆρας, ὡς καὶ τὸ δίκτυον πρωτεΐνης, τὸ σχετιζόμενον με τὴν ἐπιφάνειαν τοῦ κυττάρου, ὅπερ κανονικῶς, ἀποτελούμενον ἀπὸ καλλαγόνου καὶ fibronectine (πιθανῶς καὶ ἀπὸ protoglycans), ἐμπλουτίζεται με τὴν τελευταίαν καθῶς ὁ ὄργανισμὸς γηράσκει.

Τοιαῦται μεταβολαὶ εἰς τὸ περίβλημα, τῶν κυττάρων καὶ τὸ στρώμα τοῦ ἐπιθηλίου ἔχουν σπουδαίαν σημασίαν, διότι με τὴν πάχυνσιν τῆς βασικῆς μεμβράνης τῶν εὐπαθῶν δομικῶν συμπλέξεων τούτου εἶναι δυνατόν νὰ δημιουργηθοῦν ἐπιβλαβεῖς ἐπὶ τῆς λειτουργίας ταύτης ἐπιδράσεις (ἢ σκλήρυνσις Βωμμανείου ἐλύτρου κτλ.).

Αἱ ἐνζυματικαὶ ἀλλοιώσεις ἐκδηλοῦνται με ἐλάττωσιν τῆς εἰδικῆς ἐνεργείας τῶν ἐνζύμων, ὡς τοῦτο διεπιστώθη ἀπὸ μελέτας ἐπὶ γηρασκόντων νηματοειδῶν παρασίτων. Ἡ ἐνζυματικὴ ἀλλοίωσις με τὴν πρόοδον τῆς ἡλικίας, λαμβάνει χώραν ἐκ τῶν δύο ἐπεξεργασιῶν τῆς πρωτεϊνικῆς συνθέσεως ἢτοι τῆς διαταράξεως τῆς σειρᾶς ταύτης κυρίως ὁμοῦς ἐκ τῆς τοιαύτης τῆς μετασυνθετικῆς μετατροπῆς με ἐνδείξεις, εἴτε ἐπιβραδύνσεως ταύτης, εἴτε προκλήσεως μιᾶς χωλαινούσης πρωτεϊνικῆς συνθέσεως.

Περαιτέρω ἀναφέρονται ἐνδιαφέρουσαι γεροντολογικαὶ ἔρευναι ἐπὶ τῶν καλλιεργουμένων κυττάρων, ἅτινα ἀπέδειξαν ἐξαιρετικὰ πλεονεκτήματα, ὡς μέσον δεισδύσεως εἰς τὰ ἀπόρρητα τῆς φύσεως των. Ὁ ρόλος ὄθεν τοῦ κυττάρου με τὰ διάφορα μέρη αὐτοῦ εἶναι λίαν σημαντικὸς κατὰ τὰς διαφόρους ἐπεξεργασίας τοῦ γήρατος. Ἰδιαιτέρα μνεία γίνεται ὡς πρὸς τὰς ἰδιότητας τῶν μεταμιτωτικῶν κυττάρων, ἅτινα χάνουν, ὡς γνωστὸν, τὴν ἱκανότητα πρὸς διχοτόμησιν, καίτοι ταῦτα συμμετέχουν βασικῶς, εἰς τὴν δομὴν τῶν ἀπαραιτήτων διὰ τὴν διατήρησιν τῆς ζωῆς τοῦ ὄργανισμοῦ ὀργάνων (ἐγκεφάλου-καρδίας).

Ἀκολουθῶς συζητοῦνται: οἱ τρόποι προσεγγίσεως διὰ τὴν λύσιν τῶν διαφορῶν προβλημάτων τοῦ γήρατος, τὰ συστήματα καλλιεργείας κυττάρων, αἱ ἐπὶ τῆς βιοκυτταρολογίας ἔρευναι με τὰ λίαν ἐνδιαφέροντα πλεονεκτήματα ταύτης εἰς τὰ ζητήματα ἀνοσιολογίας καὶ γενετικῆς (κυρίως τοῦ ἀνθρώπου), αἱ ἔρευναι ἐπὶ τῶν ἰναβλαστῶν W-38, ἢ διαφοροποιήσις τῶν κυττάρων τοῦ δέρ-

ματος, ή αντίστροφως ανάλογος σχέσις τῆς καλλιέργειας τῶν κυττάρων με τὴν ἡλικίαν τοῦ ὄωρου, αἱ διαφοραὶ ἀπόψεις ἐπὶ τῶν κυττάρων κατὰ τὴν διάρκειαν τοῦ γήρατος καὶ ἡ διὰ καρτιζόνης παράτασις τῆς διατηρήσεως τῶν κυτταροκαλλιιεργειῶν.

Ἰδιαιτέρως ἀναφέρονται αἱ βασικαὶ προϋποθέσεις διὰ τὴν κατανόησιν τοῦ γήρατος, ἥτοι τοῦ πῶς εὐρισκόμεθα εἰς τὴν ζωὴν, ἀπὸ τῆς ἀρχῆς τῆς γονιμοποιήσεως τοῦ ὄωρου μέχρι τῆς πλήρους ἀναπτύξεως τοῦ ἐμβρύου, ἀποτελουμένου ἀπὸ 60×10^{12} καὶ πλέον θαυμασίως «ἐνορχηστρωμένων» ζώντων κυττάρων καὶ με συμπαγῆ πυρήνα, ἐγκλείοντα «ἐν μικρογραφίᾳ» τὸ «ἐγχειρίδιον» γενετικῶν παραγγελιῶν, δυναμένων ν' «ἀναπτυχθοῦν» εἰς σειρὰν τόμων μεγάλης ἐγκυκλοπαιδείας. Σχετικῶς με τὴν ἐκτέλεσιν τῶν ἀνωτέρω παραγγελιῶν τονίζεται: ὁ ρόλος τῶν ἰστονῶν ἐπὶ τῆς λειτουργίας τῶν γονιδίων, ἡ σημασία τῶν θνησκόντων ἐμβρυακῶν κυττάρων διὰ τὸν σχηματισμὸν τῶν ἄκρων τῶν σπονδυλωτῶν, τὰ σφάλματα ἐκ τῆς διατηρήσεως ἄλλων τοιούτων κατὰ τὴν ἐμβρυϊκὴν περίοδον ἀναπτύξεως, τὰ δυνάμενα νὰ προκαλέσουν ἀνατομικὰς ἀνωμαλίας εἰς τοὺς ἀπογόνους κτλ. Μία ὁμοίως σιερὰ τοιούτων μεταβολῶν ἐκ τοῦ γενετικοῦ κώδικος ἐξαρτωμένου ἐντὸς ἐπακριβοῦς χρόνου κατὰ τὴν ἐμβρυογένεσιν καὶ διαφοροποίησιν, προϋποθέτει σωρείαν ἐπεξεργασιῶν γενετικῶς ἐλεγχόμενων ὡς ἐκ τούτου δὲ προκαλεῖ σοβαρὰς σκέψεις περὶ ὑπάρξεως ἐνεργῶν γονιδίων, ἐλεγχόντων καὶ τὸ γῆρας.

Εἰς συμπλήρωσιν τῶν ἀνωτέρω γίνεται ἀνασκόπησις καὶ ἐπὶ ἄλλων ζητημάτων, σχετικῶν με τὰς ἐπεξεργασίας τοῦ γήρατος, ὅπως ὁ τρόπος τῆς συνθέσεως καὶ ἀποδομάσεως τῶν πρωτεϊνῶν, αἱ βλάβαι καὶ αἱ ἐπισκευαὶ τοῦ DNA, ἡ θέσις καὶ ἡ ἐκδήλωσις τῆς βλάβης τούτου, ὁ ρόλος τοῦ RNA καὶ ὁ τοιοῦτος τῶν μεμβρανῶν ἐν σχέσει με τὴν ἀδυναμίαν κυρίως τῆς καρδίας εἰς τὸ ν' ἀντιδρᾷ ἀποτελεσματικῶς κατὰ τῆς ἐντάσεως (Stress) κτλ., λόγω τῆς ἐλαττώσεως τῆς συστατικῆς ἰκανότητος τοῦ μυοκαρδίου (ἐκ διαταραχῶν κυκλοφορίας καὶ ἀπορροφῆσεως τοῦ ἄσβεστιου), αἱ πιθαναὶ ἐδηλώσεις τῶν γονιδίων εἰς τοὺς γηράσκοντας ὀργανισμοὺς καὶ ὁ γενετικὸς ἔλεγχος τῆς ζωῆς καὶ πιθανῶς τοῦ θανάτου, κτλ.