

F O S F A T A S A S

Revisión de la literatura de 1947-1948

por A. Sols.

(Recibido para publicar el día 7 de marzo de 1949)

Í N D I C E

I.—Química

	<u>Pág.</u>
(a) Naturaleza, especificidad, substratos	59
(b) Purificación	62
(c) Determinación química	62
(d) Demostración histológica.	64
(e) Efectores	65

II.—Distribución y Fisiología

(a) Suero	69
(b) Células sanguíneas y organos hematopoyéticos	70
(c) Próstata y semen	71
(d) Hígado..	72
(e) Intestino	73
(f) Hueso	73
(g) Sistema nervioso.	74
(b) Riñón	76
(i) Orina	76
(j) Glándula mamaria	77
(k) Leche	77

	<u>Pág.</u>
(l) Glándulas de secreción interna	78
(m) Piel y anejos	79
(n) Varios	80
(ñ) Distribución intracelular	81
(c) Fosfatasa y hormonas	81
(p) Embriogénesis y desarrollo	83
(q) Músculo y ATPasa	84
(r) Funciones en que participan las fosfatasa	86
(s) Fosfatasa en distintas especies animales	88
(t) Bacterias	89
(u) Vegetales	89

III.—Patología

(a) Afecciones hepato biliares.	91
(b) Afecciones prostáticas	94
(c) Afecciones óseas.	95
(d) Tumores	97
(e) Diabetes	98
(f) Varias	98

IV.—Aplicaciones 100

V.—Bibliografía 100

Summary 125

A comienzos de 1947 publicamos una revisión de la literatura sobre fosfatasa desde 1944 que recogía 184 trabajos. La presente es una continuación, que subsana además bastantes omisiones del período anterior. Recoge 487 trabajos.

La bibliografía está ordenada alfabéticamente y numerada dentro de cada letra. Las referencias en el texto se hacen así por una letra mayúscula (inicial del autor) seguida de un número. Algunos trabajos ya incluidos en la revisión anterior y que se vuelven a citar conservan la referencia que tenían (p. ej. Moog, '46).

Habitualmente fosfatasa está abreviada a f.; las alcalinas y ácidas a alc. y ác. respectivamente. Otras abreviaturas son ya de uso general: ATPasa, adenosintrifosfatasa; apirasa, adenilpirofosfatasa, etc. (1)

(1) Me complace en agradecer la inteligente colaboración de la Srta. Mercedes Massana en la preparación del manuscrito y bibliografía.

I.—Química

a) Naturaleza, especificidad, substratos

La existencia de una fosfatasa dializable resulta improbable, según Schales y Mann,⁵¹⁴ ya que f. alc. renal inactivada por diálisis puede ser reactivada por simple incubación a pH 9'5, más efectivamente que por adición del dializado. Una similar inactivación reversible resulta por simple conservación de la f. en reacción ligeramente ácida. Estas inactivaciones pueden relacionarse con una desnaturalización de la proteína de la f. por pérdida en una u otra forma de activadores entre los que sin duda son fundamentales elementos metálicos constituyentes. S¹⁴, F 1, M 7, T 4, R 20, E 3 Otros intentos no han conducido a resultados valorables. R²⁷, B 9

Los grupos -SH parecen tener gran importancia en muchas f., en especial hexosaf. y pirof. (Bailey y Webb, '44, W 4, N), así como los grupos aminos libres (Gould, '44, B 4, 6, R 7).

Hay que tomar con cautela las presuntas diferencias de comportamiento frente a efectores como dependientes de reales variedades de f. como frecuentemente tiende a hacerse (cfr. E⁸). En muchos casos la diferente sensibilidad lo será sólo por circunstancias ambientales. El formaldehído aparece como inhibidor preferente de la f. ác. eritrocítica, A² que por el contrario es respetada selectivamente por el tartrato; A³ ahora bien, se ha encontrado la misma inhibición para la pirof. eritrocítica e independientemente que es insensible al tartrato.^{N1} Mas creemos que no puede deducirse ni identidad entre f. ác. y pirof. neutra eritrocíticas ni diferencia esencial entre ellas y las de otros órganos. Mas con la debida cautela estos ensayos "diferenciales" van dando lugar a interesantes aplicaciones prácticas.

La f. y pirof. del jugo hepatopancreático del caracol actúan óptimamente a pH extraordinariamente ácidos, alrededor de 2 (Rezek ^{R11}).

Courtois y col. (c22-30, F4) tratan de dilucidar si la fitasa es específica del inositolhexa- y tetrafosfato, o si alcanza en su acción a los tri- y monofosfatos, mediante distintos ensayos de aislamiento a partir de las preparaciones complejas corrientes que hidrolizan todos estos ésteres, como asimismo el pirofosfato y como preparados de pirof. animal hidrolizan la fitina ^{C8-10}.

La fosforicolina es hidrolizada casi con la misma facilidad que el glicerofosfato por la f. alc. intestinal ^{B1,3} y ác. protástica ^{L15,16} y en general por cualquier f. a su pH óptimo, así como en menor grado la fosforilcolamina ^{R18,19}. Ambas fosforilcolina y fosforilcolamina han sido sintetizadas por extractos de mucosa intestinal ^{B38}. Lo mismo ocurre con la hidrólisis de la fosfocreatina y fenilfosfato y la fosfoglicocola ^{W10,11}. Hexosadif. no parece distinta de la f. común histuquímicamente ^{Z11}, mientras preparados purificados presentan marcada diferencia de sensibilidad a los agentes activos sobre los grupos SH ^{W4}.

La caseína es algo atacada por extractos de riñón, con liberación de P inorgánico; tras ataque previo con pancreatina la liberación de P es mucho mayor ^{L11}.

Según Roche y col. preparados de f. alc. de intestino exentos de amilasa pueden fosforilar el almidón soluble y el glucógeno en presencia de un activador natural inestable ^{T5,6}, dando compuestos que a su vez son hidrolizables por la f. ^{R24, T10}.

Los polimetafosfatos atacados por metaf. de microorganismos (*Aspergillus* y *Penicillium*) son fragmentados por escisión de enlaces -P-O-P- en distintos puntos de la cadena, no por remoción de sus extremos ^{J12}. Esta metaf. presenta un pH óptimo de 6, punto isoeléctrico 3.1 y peso molecular 33.000, aproximadamente ^{I3}.

Lipman ^{L10} discute sobre la acetilf. descubierta por él, abundante en todos los tejidos animales, fácilmente extraíble y notablemente termo- y ácidoestable. Los espermatozoos son muy activos sobre el acetilfosfato y apenas sobre el glicerofosfato (McLeod, '46).

Hanahan ^{H2} ha observado que extractos de zanahoria hidrolizan en medio ácido, el enlace estérico entre la base nitrogenada y el fósforo en los fosfolípidos, sin liberar glicerofosfato ni ácidos grasos. Sería un fermento tipo colinofosfatasa, exento de actividad fosfatásica común, la 4.^a lecitinasa de Contardi y Ercoli, hasta ahora no aislada.

Axelrod ^{A22} ha descubierto la posibilidad de transferencias enzi-

máticas de fosfato sin participación de compuestos nucleotídicos. El agente se encuentra en los frutos cítricos, crina y takadiastasa. La transferencia tiene lugar entre arilfosfatos y algunos hidroxicompuestos alifáticos, sobre todo alcoholes primarios. Así, a partir de p-nitrofenilfosfato y metanol ha obtenido monometilfosfato. Mediante el uso de P radiactivo concluye que el fosfato no pasa a través de un estado inorgánico ^{A23}. Axerold cree que la actividad fosfotransferásica es ejercida por f. ác. comunes, si bien no por f. de cualquier origen, sugiriendo la "actividad fosfotransferásica" como un medio más de clasificación de f. Así, dos f. como la de los frutos cítricos y la de la patata, que por los criterios de especificidad y pH óptimo parecían completamente similares, resultan netamente diferentes en cuanto a su capacidad fosfotransferásica, nula en la segunda. Appleyard ^{A15} trabajando con extracto de próstata cree que deben coexistir dos fermentos: una f. ác. y una transfosforilasa.

Kornberg y Lindberg ^{K18} han demostrado que el difosfopiridin nucleótido (DPN) puede ser hidrolizado por ruptura del enlace pirofosfórico entre el ácido adenílico y el nicotinamidamononucleótico por extractos de riñón de conejo, designando el fermento responsable con el nombre de "DPN pirofosfatasa".

En cuanto a la defosforilización del glucosa-1-fosfato por extractos de hígado se ha demostrado la transformación previa a glucosa-6-fosfato ^{B 45}

La fosfomonoesterasa intestinal parece atacar en ciertas condiciones los ácidos nucleicos ^{Z4,5, E 16, 17}. Fosfomonoesterasa y pirofosfatasa intestinales parecen un solo fermento ^{B10}.

El éster fosfórico de la 2-metilnaftoquinona es hidrolizado por f. bacterianas ^{A17}.

Algunas síntesis de substratos para fosfatasa tienen interés. Así se ha obtenido ATP puro ^{B11}, fosfocreatina ^{E12}, colina α - y β -glicerofosfato ^{A11}. También se ha mejorado la extracción del ATP hasta un alto grado de pureza, habiéndose logrado obtener ATP con P radiactivo ^{D24}; también se ha obtenido ácido desoxiribonucleico marcado con P^{32} ^{A7}. Sobre substratos cromógenos ver "determinación química".

Delory ha investigado la hidrólisis de una serie de ésteres fosfóricos por f. ác. prostática. En general la velocidad de hidrólisis crece con la acidez del éster y la f. es óptimamente activa a un pH más ácido ^{D14}.

La energía de activación de la hidrólisis por f. ác. prostática de glicerofosfato, fenilfosfato y fosforilcolina es de unas 11.500 cal. La

afinidad entre f. y sustrato, a 37°, es de unas 2.500 cal/mol. para el primero y último y de unas 4.200 para el fenilfosfato ^{L16}. Otros aspectos de afinidad f.-sustrato ^{R23, T3}.

b) Purificación

Un detenido estudio de fraccionamiento y purificación por adsorción, inactivación específica a diversos pH y fraccionamiento por alcohol y acetona ha sido hecho por Thoai ^{T14}. Otros estudios sobre fraccionamiento acetónico ^{B37}, alcohólico ^{S11, 12}, y por sulfato amónico ^{K1, 17, 20}, cromatografía ^{D8, K17}, cromatografía y electroforesis ^{E2, 15, 18, 19} y varios ^{C26}. Uno de los temas de actualidad es la purificación de la apirasa de la patata ^{K1, 3, 20}; por otra parte es muy difícil obtener de la misma amilasa exenta de f. ^{B14} y f. exenta de amilasa ^{H8}.

c) Determinación química

Tienen gran interés los sustratos cromógenos, por las perspectivas que pueden ofrecer tanto teóricas (observación de la cinética) como prácticas, simplificación extraordinaria de la determinación. El fenoltaleínfosfato (Huggins y Talalay, '45) y p-nitrofenilfosfato sódico (Bessey, Lowry y Brock, '46. ^{H24, A12, 13}) ya obtenidos industrialmente, no son universalmente cromógenos, sobre todo el primero, que además es de hidrólisis muy lenta, y el p-nitrofenol es poco apto para colorimetría. El fenoltaleínfosfato cálcico es inferior al sódico; ^{S48} el bórico igual al sódico ^{A13}; Neumann ^{N2} ha propuesto tres sustratos fluorógenos, los ésteres fosfóricos de la fluoresceína, eosina y 4-metil-7-oxicumarina, aplicándolos a la determinación histológica de f. Sols y Monche ^{S38} han obtenido un sustrato bicromógeno, el rosolilfosfato sódico que libera colores distintos en reacción alcalina y ácida, con máximos a los pH de todas las f. conocidas. Ofrece los inconvenientes de lentitud de hidrólisis y escaso poder cromógeno en medio ácido. Mas estos inconvenientes pueden no serlo cuando se trabaja con extractos muy ricos en f., ya que evitan diluciones que pueden alterar la actividad real del extracto (cfr. ^{R15}).

Se trata de sistematizar el empleo del p-nitrofenilfosfato para la determinación clínica de f. ác. en suero, por empleo de tampón adecuado y alcalinización después de la incubación para desarrollo del color, terminando por acidificación para resta de ciega ^{H24} o haciendo ciegas aparte ^{A12}. Mas los resultados de estas dos técnicas en manos

de sus autores aparecen enteramente dispares: valores normales medios de 1'54 y 0'25 mM unidades, por litro y hora, respectivamente (?). Ante tal discordancia huelga consignar las pretendidas equivalencias a unidades King-Armstrong y Bodansky.

También ofrece mucho interés el empleo de sustancias que inhiban selectivamente una o varias f. en mezclas activas a un mismo pH. Así Abul-Fadl y King ^{A2} al introducir el formaldehído en la determinación de f. ác. del suero han dado un medio de anular completamente la f. eritrocítica que puede contaminar el suero por hemólisis, y reducir considerablemente el conjunto de f. ác. de origen no prostático, incrementando notablemente el valor diagnóstico diferencial de la prueba. Basta incubar una muestra de suero con substrato-tampón y formaldehído hasta concentración final de 0'5 % para obtener la f. ác. "formaldehídoestable". El valor de la prueba está ya confirmado ^{B28}. Dado el margen de tolerancia que permite la concentración de formaldehído, basta añadir 1 gota de formol comercial (40 v %) a 4 c. c. de la mezcla usual substrato-tampón.

Un micrométodo, terminando en valoración de fósforo liberado, ha sido desarrollado para 10 mg. de tejido o 10 mm.³ de suero ^{K21} Y otro para la misma cantidad de suero o secciones microtómicas de tejidos, con fenilfosfato y valoración de fenol ^{G11}. Otras modificaciones a métodos clásicos ^{B13, P2, V5}.

Se ha propuesto un homogeneizador de tejidos muy útil para la determinación de f. en hígado, riñón, etc. que da excelentes homogeneizados en 5 minutos ^{F9}. Aunque la simple trituración con arena seguida de brevísima centrifugación (20 segundos) da perfectos resultados, no siendo pues necesaria ni la clásica demora para la autólisis ni la homogeneización con aparatos especiales. ^{A4}

El cacodilato sódico permite obtener un tampón para la gama de pH 5'2 - 7'2 y no inhibe la f. ^{P13}.

Para la determinación de la pirof. de los eritrocitos han dado un método satisfactorio Nagana y Narayana Menon ^{N1}. La débil actividad espontánea del fermento es considerablemente aumentada por el Mg. a concentración 0'02 M, operando a pH 7'6 con pirofosfato 0'001 M. Se emplea una dilución de eritrocitos, lavados y lisados, correspondiente a 0'05 c. c.

Burgen ^{B54} propuso un sencillo procedimiento para valorar f. en orina con fenilfosfato, 0'25 c. c. de orina y 30 minutos de incubación a pH 9'4 ó 4'9, seguida de valoración del fenol por el método de Theis y Benedict. Pero Robinson y Warren ^{R15} refieren encontrar resultados muy diferentes con distintas diluciones de orina. En algu-

nas los resultados se estabilizan a partir de una cierta dilución. En otras no. El presunto inhibidor natural impediría en las últimas la valoración real de la f.

La determinación de f. ác. en manchas seminales ha sido desarrollada con objetivo médico legal. ^{L14, 17, R13, H3, C11}. En esencia consiste en extraer con agua o solución salina una porción del tejido manchado y determinar f. ác. en el extracto por cualquiera de los métodos usuales.

Otros métodos modificados hacen referencia a la determinación en leche y derivados (Sanders y Sager ^{S4-10, H22}), placa de agar ^{D9}, y alimentos con posible contaminación fecal ^{C20}.

Como curiosidad científica aparecen dos métodos manométricos. Uno basado en la disminución de acidez de los grupos secundario y primario del fosfórico al pasar del éster al ácido libre, con la consiguiente absorción de CO₂ si la reacción tiene lugar a pH 6'8 (Zittle ^{Z6}). Otro en la notatina: incubando la f. con glucosafosfato y un exceso de notatina el consumo de O₂ es proporcional a la glucosa liberada por la f. (Keilin y Hartree, ^{K5}).

d) *Demostración histológica*

La visualización de las f. in situ en tejidos y células es muy sugestiva y aparecía muy prometedora. Así se multiplican los trabajos que hacen uso de técnicas histológicas. Mas los datos se amontonan sin explicación, o se contradicen apenas explicados. Y es que de la distribución y proporciones reales de las f. a lo que finalmente "se ve" hay un gran trecho sembrado de escollos.

La fijación con formol inactiva la f., irreversiblemente si es largo el contacto; si es breve la inactivación parece reversible, pero exigiendo la recuperación varios días ^{E7} o larga incubación ^{S36}. En algunos órganos (hígado) se ha observado que la acetona inactiva preferentemente la f. alc. y el alcohol de 80 % la ác. ^{D12}, aunque en general ambos inhiben bastante las dos, sobre todo la ác. ^{S45}. La inclusión en parafina disminuye grandemente la f. ác. ^{M22, R12}, de la que sólo persistiría un 5 %, con 20-30 % de la alc. ^{S45}, o hasta 50 % de ambas, según otras observaciones ^{D25}. El alcohol metílico destruye la ác. y casi toda la alc. ^{D25}.

El pH óptimo para la f. alc. es de 9'0-9'5; mas se ha observado en ciertos tejidos que al nivel inferior predomina la f. nuclear y al superior la protoplásmica ^{M32}. Parece que la f. que se ve abundante en los endotelios capilares de algunos órganos es de la sangre más

que de ellos mismos ¹¹. Resultados falsos pueden depender de substratos inadecuados: se ha demostrado la insuficiente sensibilidad del naftilfosfato ¹¹².

Reparos más serios han surgido en el año último acerca de la validez de las actuales técnicas aplicadas a los nervios periféricos. Lassek ¹³ encuentra que la "f. ác." de éstos resiste la acción de una serie de fijadores, pH y temperaturas extremas e inactivadores típicos, indicando que estas observaciones sugieren que la reacción puede depender de fenómenos químicos más bien que enzimáticos. Lo mismo supone Heinzen ¹⁷ al encontrar que la supuesta desaparición de f. en el cabo periférico de un nervio seccionado no tiene nada que ver con la f., ya que por métodos químicos lejos de desaparecer aumenta. Flexner y Flexner ¹⁵ afirman que las determinaciones histoquímicas de la f. ác. en nervio no tienen ningún valor cuantitativo. Bartelmez y Bensley ²² llegan más lejos: no sólo puede haber "reacción" sin f., sino que puede haberla y no aparecer, o parecer artificialmente distribuida, ya que tanto ella como los productos de su acción pueden desplazarse fácilmente, de tal modo que incluso por incubación directa del tejido la distribución varía con el tiempo, y el tiempo mínimo para obtener resultados visibles (25 minutos) es más que suficiente para que hayan podido tener lugar desplazamientos.

Un adelanto positivo constituye en cambio el desarrollo del método para determinar f. en huesos duros (Lorch, '46, 113 e independientemente Greep, Fischer y Morse ^{23, 24}). Tres nuevos tampones se han propuesto para cubrir la zona de pH 6'4-9'6 ⁹ Gomori ha publicado el estado actual de su método ⁸. También ⁶.

Una novedad técnica ha sido propuesta por Dalgaard ¹⁴. Usando un substrato con P radioactivo puede lograrse una determinación cuantitativa de f. en puntos elegidos de secciones de tejidos con un tubo de Geiger-Müller montado en un dispositivo especial, mientras en la misma sección la tinción clásica da una imagen cualitativa de la distribución de la f.

e) Efectores

Los activadores de fosfatasas son relativamente pocos. Los inhibidores numerosísimos. En la mayoría de las observaciones los resultados pueden estar influidos por las condiciones de concentración, substrato, tiempo de hidrólisis, sustancias que acompañan al fermento, transfosforilaciones, etc., hasta el punto de que una sustancia puede pasar como activador o inhibidor sobre una misma fosfatasa.

Por ello, hay que tomar con cautela las conclusiones de diversidad de fosfátas por diferencias de comportamiento frente a tal o cual efector.

Trabajos de conjunto sobre efectores son la tesis de Thoai T4 y los de Aebi y Abelin. ^{A5, 6}

Gran número de datos están diseminados en trabajos con distintos objetivos. Ante la dificultad de acuerdo, por las razones antedichas, damos un mero índice de referencias.

Los ácidos molibdico, túngstico, fosfotúngstico y metavanádico inhiben fuertemente la f. ác. y en menor grado la alc. ^{C31, B36, R1}; el nitroso inhibe ambas ^{B4}. Los arsenatos inhiben unas 50 veces más que el fosfato ^{H9, ZB}. Los pirofosfatos inhiben la alc. ^{T9}. Los oxalatos y maleinatos la ác. ^{L15}. Los fluoruros inhiben la ác., ^{L15, P4, R1}, pero no la alc. de la leche ^{M7} ni de los leucocitos ^{C32}. Los cianuros inhiben fuertemente la alc. y en menor grado la ác. ^{E8, M7, 21}; de sus dos formas tautómeras, la inhibición se debe a la iso: el isocianuro de metilo inhibe casi el doble que el cianuro potásico, mientras el cianuro de metilo carece de influjo ^{M21}. También inhibe ambas f. el isocianato ^{B4}. El d-tartrato (ó d-l) inhibe fuertemente diversas f. ác., pero no la eritrocítica ^{A3}.

El alcohol etílico inhibe en grado variable las f. ác., especialmente la prostática ^{A2, R1}, pero la inhibición puede ser aparente por la coexistencia de transfosforilación ^{A22, 15}. Los aminoalcoholes activan ligeramente la alcalina ^{G16}. Los aminoácidos inhiben en grados diversos la f. alc. ^{B32}, pero pueden protegerla contra fluoruro y pirofosfato ¹⁷⁻⁹. El formaldehído inhibe totalmente la f. eritrocítica a una concentración (0'5 %) que carece de influjo sobre la f. ác. prostática ^{A2}; otras f. ác. son inhibidas en grado variable. ^{A2, B4, R1}

El aloxano y ácido dialúrico inhiben fuertemente la f. alc.; otros compuestos relacionados inhiben en menor grado o no inhiben ^{B55}. Más la inhibición disminuye mucho si se neutraliza el aloxano, y si no se neutraliza puede originar una falsa inhibición ^{L2}. La cisteína inhibe la f. alc. ^{M7, H21} y la colina, colamina y acetilcolina la activan, ^{G15}. La eserina inhibe ligeramente la f. ác. y apenas la alc. ^{C33, 34, W5}. El diisopropil fluorofosfonato inhibe enérgicamente la f. ác. y en menor grado la alc. renales ^{W5}. La florricina inhibe las f. alc. y ác. del riñón *in vitro* e *in vivo* ^{S13, M6}. Se ha pretendido que la insulina inhibe las f. alc. y ác. del suero *in vivo* ^{C3}. Las sales biliares inhiben la f. de los leucocitos ^{C32}. Las quinonas inhiben enérgicamente la f. alc. del hueso ^{W4}, levadura y otras f. animales y vegetales. ^{H21}

El magnesio activa la f. ác. de las bacterias del grupo tifoparatófíco aún más que la alc. ^{P4}. La activación de la f. alc. del huéso se ha observado también *in vivo* ^{C15}. Ver también ^{B5, 25}. Y sobre el hierro ^{M30}. El cadmio inhibe la alc. ^{S31}. El acetato de uranilo inhibe ac. y alc. ^{C31}. El zinc inhibe la f. ác. prostática ^{L15}; en cuanto a la alc. del suero normalmente es ligeramente activada, mientras en el cáncer es ligeramente inhibida ^{R21}. El mercurio y la iverita inhiben enérgicamente la f. alc. de citoplasma y núcleo y sólo ligeramente la de los nucleolos ^{M25}.

La urea al 3 ‰ inhibe un 30 % la f. alc. del suero ^{D3}. Acido ascórbico, nicotinamida y lactoflavina no inhiben las f. de sangre total ^{C35}.

Las sulfamidas actúan variablemente sobre la f. alc. ^{G3, M17} y sobre la ác. de los eritrocitos ^{P1}; apenas inhiben la ác. de las salmonelas ^{V10}. La penicilina no inhibe la f. alc. de bacterias a concentración que inhibe completamente su crecimiento ^{B25, G25}, aunque no aparece actividad fosfatásica en las placas donde la penicilina ha impedido el desarrollo bacteriano ^{D28}.

En la orina parece haber un inhibidor en proporciones muy variables que hace que la actividad de la f. ác. crezca con la dilución ^{R15}. Un fenómeno similar hemos observado en sueros de enfermos con retención biliar, en los que la f. alc. aparente crece con la dilución, lo que no ocurre con las hiperfosfatasemias de origen óseo.

El O₂ y la luz ultravioleta destruyen la f. ác. de la patata ^{H8}.

La pirof. de los eritrocitos es activada 60-100 veces por el Mg a concentraciones 0'02-0'05 M. A concentración 0'0002 M la inhiben completamente las sales de Cu, Ag, Hg, y Zn y los fluoruros. A mayores concentraciones inhiben Fe ^{***}, Co, Mn, Ca, Ba, arsenatos, Fe ^{**}, aloxano, formaldehído, citrato, cianuro, malonato, yodoacetato, oxalato y arsenito. Carecen de efecto los succinatos, tartratos, sulfanilamida, creatina y creatinina ^{N1}. También la pirof. del hígado y los hepatomas requiere Mg. ^{G21}. La α, α'-fenantrolina activa ligeramente la del intestino ^{D29}.

La hexosadif. de hígado, purificada, es mucho más sensible a las quinonas que la fosfomonoesterasa, siendo completamente inhibida por una concentración 10⁻⁵ M de benzoquinona. También la inhiben el iodoacetato y aloxano. La cisteína inhibe o activa según la concentración, pudiendo contrarrestar totalmente la inhibición del iodoacetato y parcialmente la del aloxano. El ác. ascórbico inhibe por competición con el substrato, probablemente por similitud de estructura ^{W4}.

La ATPasa también es inhibida por las substancias activas sobre los grupos SH a fuertes concentraciones mientras que a concentraciones débiles de los mismos resulta activada; el glutatión contrarresta ambos efectos ^{P14, B31}. El nitruro inhibe enérgicamente la apirasa de la levadura, sobre la que no actúa el cianuro ^{M13}. El fluoruro inhibe la ATPasa muscular ^{S33}; también los oxidantes (H_2O_2) ^{Z3}. Acetilcolina, eserina, adrenalina, histamina, pitocina, hormonas sexuales, ^{S33}, atropina, efedrina, morfina, fisostigmina, prostigmina, quinina, estriquina y veratrina ^{T14}, no influyen apreciablemente, salvo una ligera activación por la acetilcolina a bajas concentraciones ^{T14}. Cafeína, d-tubocurarina y K a concentraciones productoras de contractura muscular inhiben ^{T14}. Digitoxina y ouabaína inhiben ligeramente la ATPasa del músculo cardíaco ^{K3}. La penicilina, inactiva sobre ATPasa muscular, inhibe la de las bacterias ^{G25}.

II. — Distribución y Fisiología

La distribución de f. alc. y ác. en una serie de órganos y tejidos humanos ha sido examinada por Abu'-Fadl y King ^{A2}. Dadas las condiciones de precisión y uniformidad de técnica de estas observaciones creemos útil resumirlas en la tabla I.

Distribución de fosfatasa en el hombre, determinadas en extractos de órganos por incubación con un substrato de fenilfosfato tamponado a pH 10 o 5,0.

	f. alc.	f. ác.	Relación alc./ác.
Bazo	10-14-17*	4,5-6,7-8,5	2,0
Bilis	10-16-23	0,3-2,5-7	6,2
Eritrocitos	0,6-1,5-2,5	8-15-25	0,1
Hígado	12-14-37	7-9,7-13	1,4
Intestino	49-53-72	2-2,7-3	20
Páncreas	0-3-6	3-5,7-11	0,5
Próstata	0,1-0,5-1,2	2.000-4.000-10.000	0,00025
Riñón	12-16-24	6,5-10-18	1,6
Suprarrenales	25-30-38	2-3-5,5	10
Tiroides	2-3-4	1,5-2-3	1,5

* mg. de fenol liberados por hora y gramo de tejido fresco.

En caracteres ordinarios los márgenes de variabilidad.
En negritas los valores medios.

a) Suero

Estas observaciones de Abul-Fadl y King, junto con la sensibilidad a ciertos inhibidores más o menos selectivos, de los que los más interesantes encontrados por estos investigadores son el formaldehído ^{A2} y el tartrato ^{A3}, permiten algunas deducciones acerca del origen de la f. ác. del plasma. Parece que en la mayoría de los tejidos coexisten en proporciones variables al menos dos f. ác. diferentes, de las que en la próstata sólo hay una. En condiciones normales deben contribuir varios órganos, dando lugar a que también coexistan en el plasma dos f. ácidas. En los aumentos de f. ác. en suero, la clase de f. que determina el aumento suele permitir dilucidar su origen (§ Ic y IIIb).

El ayuno disminuye la f. alc. del plasma en muchos animales, sobre todo en la rata ^{D2, O1} y también en el conejo ^{J7} y palmo, en el que a continuación aparece disminución de f. en riñón, intestino, hueso, hígado y cerebro; muchos glúcidos, prótidos y lípidos, pero no el ácido esteárico, determinan recuperación total o parcial de la f. plasmática ^{R26}. No influye en el gato ^{D3}. No se han encontrado diferencias en la f. alc. plasmática entre otoño y primavera en un estudio estadístico sobre varios centenares de niños. En los menores de diez años no hay diferencias entre los dos sexos; a partir de esta edad en las niñas hay una rápida disminución de la f. ^{H6}. La f. alc. aumenta al final del embarazo, bajando después del parto. ^{H16}

La f. alc. en plasma sigue el nivel de la hepática en experiencias realizadas en la rata por Oppenheimer y Flock ^{O1}. Por otra parte Flock y Bollman ^{F7} han demostrado que el principal origen de la f. alc. del plasma en la rata es el intestino, en el que se forma ante estímulos alimenticios, pasando al plasma por vía linfática. En favor del origen intestinal hablan otras observaciones en relación con trastornos hepatobiliares ^{D2, G1}. En el toro la f. alc. plasmática parece depender marcadamente de la frecuencia de eyaculaciones y número de espermatozoos eliminados. No varía en cambio la f. ác. Ni se han observado variaciones de la f. alc. en relación con la edad y la dieta ^{R5}.

Se ha investigado el efecto de la irradiación con neutrones sobre la f. alc. ^{R9}.

La f. alc. es igualmente activa sobre β - y α -glicerofosfato ^{P2}.

Tres fosfodiesterasas distintas por el pH óptimo han sido encontradas en el plasma del cerdo ^{P12}. Y otras tres pirofosfatasa en el del hombre ^{D17}. En realidad la actividad pirofosfatásica del plasma es insignificante ^{N1}.

La defosforilación del ATP por suero humano ha sido estudiada por Meister ^{M10, 11}. Presenta dos máximos a pH 4'8 y 8'9. En medio ácido hay más actividad y más específica, ya que afecta sólo — en los normales — al P ácido lábil; en cambio, en medio alcalino la defosforilación del ATP es completa. En consecuencia, propone Meister el termino “adenosinpolifosfatasa” (APPasa) para expresar una actividad defosforilante que, siempre en medio alcalino y en ciertos casos patológicos en medio ácido, es efecto de la acción de varios enzimas (ATPasa y f.)*. Con actividad semejante en medio alcalino son más activos en medio ácido los sueros de conejo y sobre todo de perro. En contraste el suero de rata tiene cinco veces más APPasa alc. que ác.

b) *Células sanguíneas y órganos hematopoyéticos*

La f. ác. de los eritrocitos parece ser la única del organismo totalmente inhibida por el formaldehído a concentración de 0'5 %, a la que las de otros órganos son sólo parcialmente inhibidas y la de la próstata no es afectada en absoluto ^{A2}. En favor de la dualidad de f. ác. está el que el tartrato inhibe a pH 3'8-4'6 y no inhibe o incluso activa algo a pH superior a 4'8 ^{A3}. En los eritrocitos del hombre y de algunos animales puede apreciarse también una f. activa a pH 9'3. ^{P7}. La f. eritrocítica parece aumentar con el aumento de neoforación de los mismos, según observaciones en ratas sometidas a bajas presiones (deficiencia de O₂) o sangrías ^{V11}. Es unas ocho veces más activa sobre α - que sobre β -glicerofosfato ^{P1}.

La pirof. de los eritrocitos ha sido detenidamente estudiada por Naganna y Narayana Menon ^{N1}. La adición de Mg. es esencial para su valoración, ya que sin él la actividad es muy escasa; a la concentración óptima de 0'02 M la activación es de unas 60 veces; a concentraciones superiores inhibe. Son antagónicos del Mg el Ca, Ba y Be. También para el pirofosfato hay una concentración óptima por encima de la cual inhibe. Quizá el Mg actúa por combinación con ambos pirof. y profosfato. El pH óptimo es 7'4-7'8. Enérgicos inhibidores son el Cu, F, Zn, Ag y Hg (§ Ie). De otras especies examinadas, los eritrocitos de cobayo son doble y los de oveja mitad activos que los humanos.

En plaquetas y megacariocitos, examinados con técnica histológica, apenas aparecen fosfatasas ^{W13}, o abunda la f. ác. en los núcleos de estos ^{R1}. Mas en este mismo trabajo se dice no encontrar f. ác.

* cfr. Steinbach y Moog, '45.

en los eritrocitos. Los cuadros obtenidos con técnicas histológicas dependen tanto de la técnica que por el momento tienen escaso valor (cfr. R12). En las plaquetas hay una pirofosfatasa muy activable por el Mg C17.

También en los leucocitos hay discordancia en los hallazgos histológicos. En los gránulos neutrófilos no aparece f. ác. R1; en los eosinófilos aparece abundante f. ác. R1, o no aparece ni ác. ni alc. W12.

Químicamente los polinucleares (conejo) tienen mucha más f. alc. que ác., con más actividad sobre β - que sobre α -glicerofosfato y activable por el Mg C32. Por el pH se pueden distinguir tres pirofosfatases en los neutrófilos C17.

c) *Próstata y semen*

El substrato natural de la f. ác. segregada por la próstata es una fosforilcolina segregada por las vesículas seminales, según ha demostrado Lundquist. La hidrólisis en el eyaculado es rápida: en unos quince minutos el P inorgánico sube de 10-20 mg. % a 60-100 mg. %, valores estos últimos que hasta ahora eran considerados propios del semen L15. El pH óptimo con tampón acetato es de 6'0-6'3, acidez que puede alcanzar el semen después de mezclado con la secreción vaginal ácida L16. Cuál sea el papel que deban jugar los resultados del conjunto fosforilcolina-f. prostática, es decir, el fosfato inorgánico y la colina, permanece todavía desconocido.

La próstata tiene también actividad hidrolítica sobre el ácido fítico C25. Pero apenas la tiene sobre el difenilfosfato P12; en cambio, este diéster es hidrolizado por el semen, lo que hace pensar en un origen parcialmente extraprostático del sistema fosfatásico del semen. Los espermatozoos carecen de fosfomonoesterasas y son, en cambio, activos sobre el ATP y acetilfosfato (McLeod y Summer-son, '46). No hay correlación entre f. ác. y cantidad de semen, número de espermatozoos y vitalidad de los mismos (Riisfeldt R13); valores bajos de f. ác. se encuentran en casos de criptorquidia (Engberg *et al.* E9) y esterilidad (Delory D13). En la criptorquidia hay correlación entre f. ác. en semen y excreción urinaria de andrógenos E9. El margen de variabilidad de la f. ác. en semen es considerable: 400 a 8.000 unidades Guman, aunque con marcado predominio de valores entre 2.000 y 5.000 E9, R13. Con el envejecimiento disminuye progresivamente la f. ác. en el líquido prostático; la disminución es perceptible estadísticamente a partir de los 40 años y se hace muy considerable en la octava década, en la que los valores son

unas 6 veces inferiores a la media en adultos (Kirk ^{K10}). En el perro, la castración disminuye la f. ác. y aumenta la alc. en la próstata; la hipofisectomía disminuye ambas ^{H25}.

El semen de toro tiene más f. alc. que ác. Ambas son más elevadas en animales bien alimentados. La ác. guarda estrecha relación con la concentración de espermatozoos, sin que pueda precisarse si procede de ellos o de la próstata. La f. alc. parece proceder de la sangre. Estas observaciones hacen pensar que la f. ác. puede constituir un criterio para valorar la calidad del semen en estos animales (Reid, Ward y Salsbury ^{R6}).

En el aparato genital de la rata macho la f. alc. abunda en las glándulas anejas ^{S43}.

d) Hígado

En el hombre hay más f. alc. que ác. ^{A2}; aparece principalmente en los núcleos de las células hepáticas ^{S30}. En los anfibios hay valores de f. alc. y ác. en hígado y bilis similares a los de los mamíferos ^{P16}. Un estudio histológico de la actividad frente a glicerofosfato, ácidos adenílico y nucleico, glucosafosfato y fructosadifosfato y lecitina ha sido hecho por Deane ^{D12} en mono, rata y ratón; solo parece faltar lecitina; y no hay diferencias significativas de distribución entre el mono y los rumiantes. Deane insiste en el frecuente hallazgo de acúmulos de f. en el aparato de Golgi. Obtiene reacción positiva en los capilares biliares, así como Emmel ^{E8}, mientras otros sólo la encuentran en ciertas circunstancias: obstrucción biliar, ^{J1, S3} hígado en regeneración ^{S50}.

En la *regeneración* hepática está notoriamente aumentada en los núcleos la actividad de la f. alc. ^{B42, S50} y de la ác.; en el citoplasma y sobre todo en la membrana y cromosomas de las células en división está aumentada la alc. ^{S50}. También está aumentada en las células en regeneración tras la administración de p-dimetilaminoazobenceno ^{M12}. Oppenheimer y Flock ^{O1} encuentran un aumento global de f. alc. de 200 % a las 48 horas de la hepatectomía parcial en la rata, con normalización a las dos semanas.

El *ayuno* disminuye la f. alc. hepática en la rata hasta el 20 % del valor normal a los dos días ^{O1}, mientras histológicamente se refiere marcada disminución de actividad fosfatásica a pH 7 sin variación de la f. alc. y con aumento de la ác. ^{D12}. Confirmando la disminución de la f. alc. hepática está el patente descenso de la del suero ^{O1, D2}. Por otra parte se ha encontrado después de un ayuno pro-

longado (7 días) disminución de la f. alc. total del hígado proporcional a la disminución de peso del órgano ^{M16}, y claramente menor que la indicada a los dos días. Interesaría aclarar la realidad y significación de estas dos aparentes fases de la f. alc. hepática en el curso del ayuno. Dietas fundamentalmente hidrocarbonadas o proteicas no modifican la f. alc. en hígado ni riñón. ^{K15}.

En el hígado de rata se han estudiado además la pirof., que requiere Mg y es insensible al Ca ^{G21} y la ATPasa, que aumenta gradualmente durante el crecimiento ^{P19}. En el pollo la apirasa alcanza rápidamente el nivel adulto, siendo el aumento mucho más notorio en presencia de Ca ^{M28}.

e) *Intestino*

En los peccs hay el mismo acúmulo de f. alc. en el borde libre de las células absorbentes conocido en los mamíferos, si bien, en cambio, parece inconstante en la zona de Golgi de las mismas, apuntándose que dado lo escaso de la substancia intercelular la absorción debe realizarse a través de las células (Al-Hussainini ^{A10}); en el embrión la actividad fosfatásica crece paralelamente a la diferenciación ^{Z9}. En los anfibios en que el intestino es pobre en f., también hay secreción de la misma ante estímulos alimenticios (Ponz ^{P17}). El acúmulo de f. en el intestino de los nematodos, que absorben a través del tubo digestivo, en contraposición a los cestodos que lo hacen a través de la cutícula rica en f. (Rogers '47) es otro testimonio elocuente en favor de la importancia de la f. en la absorción. Como complemento tenemos la interesante observación de que en el sprue hay una marcada disminución de f. en la mucosa, especialmente en el citoplasma (Schein ^{S15}). Ver s 41 y § IIu.

Estudiando la influencia del cianuro sobre las f. alc. de intestino y riñón, Emmel ^{EB} encuentra diferencias no sólo entre ambos órganos, sino también, muy marcadas, entre distintas estructuras del intestino. El máximo contraste lo ofrece la f. del borde cuticular del duodeno que parece activada por el cianuro (y la cisteína). Aunque posiblemente se trata de inhibición de un inhibidor natural, no deja de ofrecer perspectivas esta observación.

f) *Hueso*

El conocimiento de la distribución de f. alc. en el hueso se ha ampliado considerablemente con las nuevas técnicas histológicas des-

arrolladas por Lorch (46, 113) y Greep, Fischer y Morse G23, 24 para la visualización de la f. en huesos duros. Hay acúmulo de f. en el endostio, capa interna del periostio y conductos de Havers y Volkmann; también hay f. en los núcleos de las células del tejido conjuntivo y médula ósea y en los histiocitos superficiales, incluidas sus ramificaciones. La matriz ósea es negativa siempre 113, G24.

El cartílago hipertrófico es positivo (núcleos y matriz) en rata y ratón, pero negativo en el gato. 113. Lorch insiste en que dondequiera que hay deposición activa de sales óseas se encuentra siempre f. extracelular, mientras en los sitios en que tiene lugar reabsorción de hueso, no la hay; el que incluso en estos casos los núcleos de las células mesenquimatosas muestren f. indica que la f. nuclear es independiente de la osificación y debe guardar relación con el metabolismo celular (ácidos nucleicos); con todo hay que tener en cuenta que la inversa no es cierta: en el periostio hay f. y no hay calcificación. No se ve explicación para el anormal comportamiento del cartílago hipertrófico del gato.

En el ratón no hay f. en la tibia cartilaginosa hasta después de 15 días de gestación. La f. aparece primero en el tejido conectivo que rodea el cartílago de un presunto centro de osificación. Cuando han comenzado los típicos cambios histológicos aparece la f. en el cartílago (células y matriz); poco después son evidentes las sales óseas. Después del nacimiento abunda la f. en las zonas en crecimiento. Los osteoblastos tienen mucha f. mientras los osteoclastos carecen de ella. Al declinar el crecimiento disminuyen las células con f. y aumenta la matriz sin f. A los 13 meses quedan pocas células ricas en f. (Zorzoli, 210).

El máximo de f. ósea precede al de mineralización en la rata C14. Se han hecho estudios sobre la osteogénesis del cuerno del ciervo W17, osteogénesis in vitro C7 e incapacidad de la sulfanilamida para inhibir la calcificación en fetos de ratas M17.

La introducción de un alambre de magnesio (2-3 mg.) en la metafisis superior de las tibias de ratas jóvenes (unos 120 gr.) determina al mes y medio un ablandamiento del hueso con incremento de actividad fosfatásica en el mismo y en el plasma del animal C15.

La inyección intramuscular de f. y glicerofosfato no estimuló la formación de hueso 535.

g) Sistema nervioso

Como hemos indicado al hablar de la determinación histológica

los resultados de las técnicas de Gomori y derivadas aplicadas a nervios parecen haber perdido casi toda relación con la real presencia y sobre todo localización de la f. ác. Según Lassek ¹³ los resultados son enteramente independientes de la f. Mas Bartelmez y Bensley ⁸²² ponen de manifiesto que pueden obtenerse ciertas conclusiones siempre que se reduzca suficientemente la inactivación de la f. y los cambios de localización de la misma y de los productos de la hidrólisis. Así, por breve incubación de secciones de nervios frescos con el substrato de glicerofosfato de plomo, reaccionan intensamente todos los núcleos y en menor grado (y con significado más dudoso) los citoplasmas de las células de Schwann. Los axones de fibras miélicas no dan reacción en estas condiciones, mientras tras las injurias de algunos tratamientos histológicos llegan a dar una falsa — e intensa — positividad.

Ante las primeras sospechas de esta falta de fidelidad de las técnicas histológicas, Heinzen ⁸⁷ procedió a observar la evolución de la f. ác. en los cabos central y periférico del ciático seccionado, a la vez histológica y bioquímicamente. En ambos cabos ocurre un aumento de actividad durante la primera semana, verosímilmente relacionado con el metabolismo de la mielina y un segundo aumento en la tercera semana, mayor en el cabo periférico y quizá relacionado con la proliferación o aumento de actividad de las células de Schwann, con normalización posterior. En cambio, histológicamente la f. parece desaparecer del cabo periférico precisamente cuando en realidad es máxima.

En los plexos coroides parece haber f. alc. en las paredes de los vasos sanguíneos, y ácida en el epitelio. ^{W16}. En todo el cerebro destacan los vasos por su riqueza en f. alc. ^{W14}.

En la recuperación del cerebro de ratón tras heridas punzantes no aparece aumento de actividad fosfatásica a pesar de la riqueza en fagocitos. ^{H15}

La ATPasa del nervio está concentrada en la vaina, que, en los axones gigantes del calamar, tiene hasta 100 veces más que el axoplasma, e incluso más que el músculo del mismo animal (Libet ^{17, 8}). En el cerebro de rata recién nacida, muy inmaduro, es muy escasa, tardando varios días en comenzar la subida gradual hasta el nivel adulto. ^{P19}. La retina tiene una actividad ATPásica posiblemente relacionada con los procesos primarios de la fase fotoquímica de la visión ^{V3}.

b) Riñón

Incrementando la sensibilidad del método histológico se ha puesto de manifiesto que en mamíferos y anfibios la f. alc. rebasa los tubuli proximales, alcanzando el asa de Henle, los tubuli contorti de II orden y el segmento intercalar, aunque sin llegar a los tubos colectores ^{C5}. En el nefridio de los artrópodos (cangrejos) han encontrado Kugler y Birkner ^{K26} máxima concentración de f. alc. en el tubo cortical, especialmente en el borde cuticular, llamando la atención la semejanza con la localización típica en el riñón de los vertebrados. En cambio Wilmer ('44) encontró una excepción a la concentración de f. en los tubuli en el pez sapo aglomerular, animal que no puede segregar ni excretar glucosa.

La hiperglucemia alimenticia va acompañada de aumento de f. en el riñón, sobre todo de la alcalina, según Marsh y Drabkin ^{M6}, que sugieren que el umbral renal para la glucosa debe ser, al menos en parte, una expresión del límite a que puede ser elevada la actividad fosfatásica en el riñón. Todavía cobra más fuerza la hipótesis de la participación de la f. alc. renal en la reabsorción de la glucosa a la luz del hallazgo en un caso de síndrome de Fanconi de ausencia de f. en los túbuli contorti proximales (Stowers y Dent ^{S49}); curiosamente aparece, en cambio, acúmulo de f. alc. en los tubos colectores. Es natural relacionar el bajo umbral renal (glucosuria y aminoaciduria) de este síndrome con la distribución atípica de la f. alc. en el riñón, y concretamente con su ausencia en los tubuli proximales. Por otra parte la restricción de la circulación en un riñón hasta el punto de suprimir la filtración con conservación de paso de sangre suficiente para la nutrición del órgano ("riñón endocrino" de Selye) conduce a desaparición casi completa de la f. alc., con persistencia de la ác. (Kochakian y Dontigny ^{K16}).

La inhibición por el cianuro de la f. alc. renal es completamente reversible, e incluso puede seguirse de aumento de actividad sobre el nivel inicial ^{E8}.

i) Orina

Burgen ^{B54} ha estudiado la eliminación urinaria de f. en el hombre por incubación directa con fenilfosfato (§ Ic). La alc. es muy escasa e independiente de edad y sexo. La ác. tiene un valor medio igual en mujeres y niños. Los hombres eliminan hasta 6 u 8 veces más, alcanzando el máximo en la 4.^a década y cayendo rápidamente en

la 6.^a. Como estos valores altos subsisten en orinas obtenidas por cistostomía suprapúbica, la f. debe venir al menos en gran parte a través del riñón. Este aumento de f. ác. en orina característico de la madurez sexual en el varón recuerda la relación entre hormonas testiculares y f. de próstata y semen. Los resultados de Burgen vienen limitados por la aparente presencia de un inhibidor natural en proporciones muy variables indicada por Robinson y Warren ^{R15}. En todo caso los valores aparentes de f. ác. en orina son muy variables. ^{C18} En la orina no hay fitasa, aunque su f. ác. hidroliza el inositolmonofosfórico y algo el trifosfórico. ^{C25}

j) *Glándula mamaria*

Folley y Greenbaum ^{F8} han puesto de manifiesto que en las glándulas mamarias de la rata tiene lugar un rápido aumento de la f. alc. desde el comienzo de la lactancia hasta alcanzar un nivel de unas 12 veces el valor inicial que se conserva durante toda la lactancia; después del destete disminuye la f., aunque se mantiene todavía algo elevada durante la involución mamaria. La fiel observación de estos cambios fué posible gracias a una corrección para soslayar el amortiguamiento que motivaba la retención de leche (y por consiguiente de f. alc.). Estos cambios hacen pensar a la vez en la participación de la f. en la síntesis de nucleoprotidos durante la fase de crecimiento y en la síntesis de caseína y captación de azúcar de la sangre durante la lactancia. Estas hipótesis vienen considerablemente reforzadas a la luz de los hallazgos histológicos de Dempsey et al. ^{D15}. Durante el embarazo tiene lugar una notoria redistribución de la f., de tal modo que siendo esta característica del epitelio alveolar y células cebadas en la glándula en período no funcional, pasa en la lactancia a concentrarse en el endotelio de los capilares proliferados. Dempsey y col insisten en que a lo largo de estos cambios hay siempre una barrera de f. interpuesta entre la sangre y los alveolos. En realidad la barrera tiene máximo aspecto de tal en la localización endotelial en la lactancia. Por otra parte, en el primer caso la f. alveolar tiene actividad preferente sobre el ácido nucleico.

Un preparado de f. alc. muy activo ha sido obtenido por Kerpola ^{K6}.

k) *Leche*

Sigue trabajándose activamente sobre el control de la pasteurización.

zación de la leche y derivados por la determinación de f. alc.; el fenilfosfato da mejores resultados que p-nitrofenil- y fenoltalein-fosfato (Sanders ⁵¹⁰). Para conservar muestras de leche para determinación de f. es recomendable la adición de 1'5 a 2 % de cloroformo que mantiene en buenas condiciones la leche algunas semanas ⁵⁷. La contaminación por f. microbiana puede evidenciarse por su relativa termoestabilidad (a 70° resiste 5 minutos mientras la de la leche se destruye en 1'5 minutos) o por la aparición de f. ác. ¹¹³.

En la inactivación de la f. a las temperaturas usuales en pasteurización existe una relación semilogarítmica expresada por la fórmula $T=174-9 \log. t$; en que t = tiempo en segundos necesario para inactivación de la f. a la temperatura T (° F.); la destrucción por

segundo, $D = \text{Antilog. } 10^{-\frac{(T-174)}{9}}$, multiplicada por t debe dar 1 o

más para que la inactivación de la f. sea completa (Hetrick y Tracy ¹¹²). Para eliminar interferencias se han propuesto varios métodos ^{A14, K19}. El control de la pasteurización por la determinación de f. es ya aplicable a todos los derivados lácteos ^{G4, R22, S4-10, 34,48}.

Un activo preparado de f. de leche ha sido obtenido desnatando a 30°, precipitando de la crema con un vol. de alcohol de 96° y lavando con alcohol y éter ^{H5}.

La actividad en relación con el pH y el Mg parecen indicar la presencia en la leche junto a la típica f. alc. de dos f. ác. ^{V9}. Dos pirof. se han señalado en la manteca, una ácida (pH 4'2) termoestable (resiste 50' a 73°) y otra alcalina (pH 7'7) termolábil (se destruye a 63° en 20') ^{G27}.

La f. alc. de la leche es inhibida por cianuro y cisteína, activada por Zn y Mg, e indiferente al fluoruro, las tres primeras propiedades indicando se trata de una metalproteína cuyo metal es el Zn ^{M7}.

La inactivación de la f. ac. de la leche en la fermentación de ésta es reversible por neutralización si el pH no llegó a 4. Con todo, aún sin llegar a este límite la inactivación llega a hacerse irreversible si la reacción ácida se mantiene varios días. Como se ha visto en otros casos el pH óptimo para reactivación no coincide con el de óptima actividad, que es francamente alcalino (9) ^{S34}.

1) Glándulas de secreción interna

En la hipófisis anterior (cobayo) tienen mucha f. alc. las células acidófilas en contraste con las basófilas y cromóforas que apenas tienen (Abolins ^{A1}). Dentro de las acidófilas la máxima concentración aparece en el núcleo y superficie celular; en el citoplasma

predomina en la zona de Golgi. En general la distribución de la f. coincide con la del ácido ribosanucléico. Ambos son escasos en la hipófisis de la rata. En la adenohipófisis del mono Wislocki y Dempsey ^{W14} no encuentran f. alc. salvo en algún islote de células parenquimatosas; en cambio encuentran mucha f. en las células parenquimatosas de la neurohipófisis. La distribución intracelular parece variar con el substrato. En extractos de hipófisis hay doble f. alc. que ác. ^{K21}. La epífisis es más rica en f. alc. que la hipófisis ^{W14}.

En el ovario aumenta ligeramente la f. ác. en el cuerpo lúteo durante el embarazo; la alc. durante embarazo y lactancia. En el resto del ovario no hay cambio de f. ác.; la alc. es máxima durante la lactancia (Stafford et al. ^{S46}). La suprarrenal es muy rica en f. alc., sobre todo en la corteza. ^{G14, K21}. Suprarrenal y tiroides tienen pirof. ác. (pH 3-3'5) y alc., con predominio de la primera ^{K21}. En tiroides las f. ác. y alc. se encuentran moderadamente abundantes en el epitelio folicular, sobre todo la ác., localizada en gránulos en las porciones apicales de las células más activas. ^{D16}

m) Piel y anejos

La piel humana normal muestra f. alc. en el estrato granuloso, endotelio de los capilares, pelos y folículos pilosos, pero no se aprecia f. ác. (Fisher y Glick) ^{F2}). En el pelo hay f. en ambos componentes, ecto y mesodérmico, en las primeras fases de desarrollo; posteriormente se localiza casi exclusivamente en los derivados mesodérmicos, esto es, en la papila mesodérmica y en la vaina externa de tejido conectivo (Johnson et al., '45, ^{J5}).

En la pluma en desarrollo aparece la f. primero en la porción mesodérmica y es abundante en la pulpa durante el desarrollo. En la porción epidérmica va apareciendo algo de f. que se conserva hasta que se diferencian los componentes de la pluma ^{J6}.

Abundante f. se encuentra en las 4 capas del órgano del esmalte y se conserva en sus derivados durante la amelogénesis. También abunda en la pulpa dental y sus derivados antes y durante la calcificación de la dentina, siendo notoria la abundancia de f. en las fibrillas de Tome en los estados avanzados (Bevelander y Johnson, '45, 831, Greep et al. ^{G24}). En el órgano del esmalte falta la f. en las áreas de proliferación, de modo similar a como ocurre en las epífisis ^{M32}.

Johnson y Bevelander hacen notar la abundancia de f. en los componentes mesodérmicos de los tres derivados cutáneos (pelo, plu-

ma, diente), con especial concentración donde tiene lugar especialización y crecimiento rápido.¹⁶

Las glándulas sudoríparas presentan f. alc. en el epitelio, células mioepiteliales y membranas basales de los segmentos secretores, además de en los capilares adyacentes^{B51, 52}. En las sebáceas sólo se ha puesto de manifiesto en los capilares^{F2}. En ningún caso se ha encontrado f. ác. En las glándulas del saco anal del perro abunda la f. alc. en las células mioides y glándulas sebáceas; y la ác. en el citoplasma apical de las células apocrinas activas^{M24}.

Las papilas gustativas de algunos animales contienen abundante f. alc.; en el hombre se encuentra en cambio en el epitelio inmediato^{B39}.

n) *Varios*

En la placenta humana hay f. alc. en el sincitio y especialmente en los trofoblastos. No se encuentra en la decidua ni en el endotelio de los vasos tetales^{B53}. Wislocki y Dempsey^{W15} han conseguido poner de manifiesto también la presencia de f. ác. previamente referida como ausente (cfr. ^{S37}); abunda en el sincitio trofoblástico, epitelio glandular uterino y células deciduales. El útero de ratón presenta abundante f. alc. en las glándulas, epitelio y musculatura^{A18}. En folículos ováricos y cuerpo lúteo la distribución de f. alc. varía con las especies^{C21}. Lo mismo ocurre con la distribución de f. alc. en la córnea^{S51}.

Se han hecho observaciones sobre la distribución de f. en páncreas y glándulas salivares; en éstas destaca la concentración de f. alc. en las células de los conductos secretores,^{D12, N5} f. que aparece en la saliva^{E1}. En el páncreas hay f. alc. y ác. en las células parenquimatosas; en los islotes de Langerhans es muy abundante la f. ác.^{N5}. También hay f. alc. en las amígdalas^{S20}.

Las células cebadas tienen en los gránulos citoplásmicos f. alc. y ác.^{M22, 23, N4, W12, 13.}; la f. (alc.) parece faltar en las células jóvenes^{D1}.

La aorta tiene actividad hexosadifosfatásica, pero no presenta actividad frente al glicerofosfato^{Z11}. Otras observaciones afirman la presencia de apirasa con ausencia de actividad sobre los anteriores substratos^{B15}.

Fosfodiesterasa inespecífica abunda en riñón y mucosa gástrica de rata, mientras es escasa en bazo, páncreas y sangre, así como en medula ósea de conejo^{Z7}.

ñ) *Distribución intracelular*

Es un tema que ha venido apasionando desde que se difundió el empleo de métodos histológicos de demostración de las fosfatasas. Mas los graves reparos ofrecidos recientemente a la fidelidad de estos métodos (§ Id) dejan en suspenso la validez de la mayoría de los resultados. En este momento lo que interesa sobre todo es la sistematización de métodos histológicos seguros. Además, dejándose llevar de las aparentes posibilidades se han multiplicado tanto las observaciones con diferentes substratos, pH y tiempo de incubación, que en muchos trabajos se han obtenido tantos cuadros como ensayos, lo que haría difícilísimos — si es posible — una interpretación conjunta (1).

Mucho menos llamativo, da algunos resultados positivos el fraccionamiento de algunas estructuras celulares por procedimientos fisicoquímicos. Así ha llegado a establecer Jeener ¹² que tanto las f. nucleares como las citoplásmicas forman parte de estructuras proteicas caracterizadas por su insolubilidad en soluciones salinas concentradas y ligadas en forma de complejos compuestos lábiles a los timo- y ribonucleoprotidos respectivamente. Siguiendo esta directriz se han separado por centrifugación fraccionada hasta 5 fracciones distintas de triturados de hígado, si bien no parece que pueda establecerse una clasificación de partículas portadoras y no portadoras de fermentos. (Chantrenne ¹⁶).

Se ha sugerido que la f. alc. de los nucleolos puede ser distinta de la del núcleo y citoplasma por su aparente resistencia a inhibidores de éstas. ^{M25}.

o) *Fosfatasas y hormonas*

La hormona del crecimiento de la hipófisis aumenta marcadamente la f. alc. del plasma en ratas normales e hipofisectomizadas. En las últimas este efecto es suprimido por administración sintética de adrenocórticotrofina (Li et al. ¹⁶).

La inyección de adrenalina aumenta y la de acetilcolina disminuye ligeramente la f. alc. en plasma ^{P8}.

La adenolectomía en la rata va seguida de un pequeño aumento de f. alc. en el hígado y disminución en el riñón ^{V1, S42, T11} sin

(1) En uno de estos extensos trabajos D12 se dice: "At our present stage of knowledge, many of the detailed observations recorded in the preceding account do not immediately illuminate the functions of the organ or tissue in question."

variación en el intestino ^{T11}, aunque histológicamente se ha referido que desaparece la alc. ^{V4}. La administración ulterior de extracto acuoso de corteza produce un nuevo y mucho mayor aumento de f. en el hígado seguido por un gran aumento de glicógeno en el mismo. La desoxicorticosterona no tiene efecto. En ningún caso varía la f. ác. (Vail y Kochakian ^{V1}). La administración de extractos corticales a ratas normales aumenta la f. alc. en hígado ^{K13}.

La baja f. ác. en el semen de adultos criptoquídicos aumenta marcadamente por la administración de gonadotrofinas ^{E9}. La testosterona disminuye la f. sérica ^{C37}. En el ratón castrado tratado con andrógenos hay disminución de f. alc. en la parte distal de los tubos proximales del riñón, con ligero aumento en el extremo glomerular de los mismos ^{K12}. En el riñón de hamsters machos castrados disminuye la f. alc. siendo normalizada por los andrógenos; la ác. no varía en ningún caso ^{K19}. En cambio en el de rata macho se ha encontrado que la castración disminuye la f. ác. y la testosterona aumentó la ác. y disminuye la alc. mientras el estradiol disminuye mucho la ác. y parece aumentar la alc. ^{T12}.

En el ciclo menstrual humano el endometrio tiene abundante í. alc. durante la fase proliferativa que disminuye en la fase secretora y desaparece antes del comienzo de la menstruación (Atkinson y Engle ^{A20}). La administración de estrógenos a ratones ovariectomizados determina un marcado y rápido aumento de f. alc. en la pared vaginal proliferante y en el útero, paralelamente al aumento de ácido ribonucleico ^{A18, 19, J3, 4}, mientras no varía apreciablemente en hígado, riñón, ^{J3} cerebro y plasma. En el hombre el conocido efecto inhibitor sobre la f. ác. prostática no es del todo constante; eventualmente pueden estimular la producción de f. ósea ^{W18}, como lo hace la foliculina en el palomo ^{M5}. En ratas machos normales o castradas los estrógenos sintéticos disminuyen la f. ác. del plasma, ^{B48}. *In vitro* las f. alc. de riñón e hígado purificadas no son afectadas por la estrona ni estradiol, pero son inhibidas por los ésteres fosfóricos de los mismos ^{A9}.

La hipofisectomía total produce atrofia intensa del epitelio prostático, que regresa al estado prepuberal, con considerable disminución de las f. alc. y ác.; ésta llega a un nivel más bajo que tras la castración, la cual en cambio aumenta la f. alc. en el perro. (Huggins y Russell ^{H25}).

La administración de tiroxina a ratas hace bajar ligeramente la í. alc. en hígado ^{K13}. La vit. K a grandes dosis en el hombre puede elevar ligeramente la f. en sangre ^{V7}.

p) Embriogénesis y desarrollo

Se viene observando paralelismo entre comienzo y desarrollo de actividades funcionales y actividad fosfatásica. Interesantes observaciones afectan a la ATPasa de algunos órganos. En ratas recién nacidas la ATPasa en hígado y cerebro sube gradualmente hasta el nivel adulto con la particularidad de que en el cerebro, que es muy inmaduro al nacimiento, tarda varios días en comenzar el aumento (Potter *et al.* ^{P19}). Algo similar ocurre en el cobayo. ^{F5} Moog ^{M28} ha seguido el curso de la apirasa en órganos de pollo desde el 12.º día de incubación hasta 14 días después de la eclosión. En el cerebro aumenta rápidamente alcanzando el máximo al final de la primera semana, tiempo para el cual el pollito se manifiesta vigoroso y alerta. En el músculo esquelético alcanza el máximo al tiempo de la eclosión, coincidiendo con las primeras demandas funcionales. En el corazón la subida progresiva tiene una ligera remisión en los cuatro últimos días de incubación, posiblemente condicionada por la anoxemia. En hígado se manifiesta después de la eclosión un rápido aumento de la apirasa activada por Ca. Del 3.º al 12.º día de incubación la apirasa del embrión aumenta tres veces con relación al N total ^{M29}. En el músculo de la rata la apirasa es baja en los primeros días, aumentando rápidamente a partir del 16.º día, coincidiendo con la función muscular (Herrmann y Nicholas ^{H11}). El huevo de erizo de mar tiene mucha más ATPasa después de fertilizado ^{C19}. En el oocito la f. alc. aparece reducida a nucleolo y membrana nuclear, mientras el huevo maduro presenta además una uniforme capa de gránulos ricos en f. en la corteza; inmediatamente después de fertilizado el huevo estos gránulos tienen más f. y se extienden a todo el citoplasma ^{W9}. Ambos aumentos de f. alc. y ATPasa parecen contribuir a aumentar la fertilizabilidad del huevo.

En los anfibios e invertebrados marinos f. alc. y ácido ribonucleico tienen localizaciones independientes en el oocito; pero posteriormente aumenta la f. en el citoplasma, haciéndose paralela al ácido ribonucleico (Krugelis ^{K22-24}). También hay paralelismo en los oocitos de crustáceos ^{M26}. En el huevo de rana también aparece después de la gastrulación un marcado aumento de ATPasa ^{ác.} ^{B23}. En el de *Arbacia* antes de la gastrulación hay 3.5 veces más f. ac. que alc. y después hasta 10 veces más alc. ^{M8}.

En la tenia hay f. alc. (pH óptimo 8), con ausencia de H^+ , lo mismo en el escolex que en los segmentos maduros. Por tanto, la

f. ác. (pH 4'5) que tienen las larvas debe cambiar bruscamente al cambiar de huésped ^{P9}.

Otros aspectos de correlación entre actividad fosfatásica y desarrollo se han visto en hipófisis ^{A1}, pelos ^{J5}, plumas ^{J6}, dientes ^{M32, G24}, así como en la embriogénesis de anfibios ^{B41, E4}, y peces ^{Z9}.

q) *Músculo y ATPasa*

El músculo era considerado como uno de los tejidos más pobres en f. mientras se atendía sólo a las fosfomonoesterasas. Pero está ahora en primer plano de interés por su actividad sobre el ATP. En 1946 concluía Engelhardt una revisión sobre este tema diciendo que decididamente, y pese a los múltiples extremos no dilucidados, la actividad adenosintrifosfatásica de la miosina es de excepcional importancia para la función del músculo. Esta importancia radica en atribuirse a la ATPasa la misión de liberar la energía almacenada en el P terminal del ATP haciéndola disponible para realizar el trabajo de la contracción muscular. Una ingeniosa hipótesis en cuanto al modo concreto de realización en el momento preciso, y sólo en el momento preciso, radica en suponer que en tal momento tiene lugar un aumento de afinidad de la miosina por el ATP, habitualmente ligado a otras proteínas-fermentos musculares, por lo que se habla de una "transproteidización"; inmediatamente — dada la enorme capacidad hidrolítica potencial de la miosina — tendría lugar la defosforilación del ATP a ADP. A continuación, el ADP, de menor afinidad por la miosina, se disociaría de ésta, volviendo la miosina a su estado físico inicial, mientras el ADP captado de nuevo por los otros proteínas-fermentos sería refosforilado por ellos, completándose el ciclo.

Contra esta concepción parecen hablar los resultados obtenidos por Monmaerts. Según este autor la actividad enzimática de la miosina estaría en el músculo casi completamente inhibida, hasta el punto de no poder admitirse como agente de la rápida hidrólisis del ATP en la contracción ^{M20}. Análogamente afirma que preparados de actomiosina tienen una actividad adenosintrifosfatásica muy insuficiente para que se le pueda atribuir la liberación de P inorgánico durante la contracción. Posteriormente ^{M19} insiste en esta opinión a la luz de experiencias sobre los cambios de viscosidad de preparados de actomiosina por adición de ATP: la viscosidad cae rápidamente y se recupera lentamente, siendo la rápida caída independiente de la

actividad enzimática, ya que se conserva en preparados inactivados; en cambio, sí guarda relación con ella la recuperación lenta, que falta en los preparados inactivados. El Mg no inhibe y aún probablemente favorece la caída de viscosidad, mientras inhibe la recuperación. El Ca actúa inversamente. Pero no hay que olvidar que los cambios de viscosidad son difícilmente relacionados con el problema de la contracción. Por otra parte, es un tanto aventurado concluir la insuficiencia de la actividad enzimática de la miosina a partir de observaciones infructuosas, aunque den resultados similares en otras manos ^{B44}.

Por lo que respecta al efecto del Mg., Braverman y Morgulis ^{B44}, encuentran que en las proporciones en que entran el Mg y el Ca en el músculo hay sí una cierta inhibición, pero todavía resta un tercio de la actividad en completa ausencia de Mg, con la particularidad de que esta proporción de Mg/Ca, normalmente igual a 6, hace prácticamente independiente la actividad adenosintrifosfatásica de la miosina de las posibles variaciones en la concentración de Mg. Todas estas experiencias tienen todavía un margen considerable de imprecisión por artificialidad de los métodos. Kielley y Meyerhoff ^{K 7} han logrado extraer del músculo de mamífero una "Mg ATPasa" de propiedades radicalmente opuestas a la miosin-ATPasa clásica: el Mg activa y el Ca inhibe fuertemente, e incluso tan abundante como ella.

En músculo de insecto se ha demostrado la abundancia de una apirasa fácilmente separable de la miosina ^{G6}. Otras observaciones indican claramente que no pueden identificarse ATPasa muscular y miosina, sino que el fermento es una parte del complejo miosina, una de sus "protinas" según la escuela de Szent-Györgyi (Banga *et al.* 816-19, 847, p14, 15).

Quizá volvemos a los resultados y conceptos de Szent-Györgyi y su escuela ^{S54}. El Mg incrementa considerablemente la actividad adenosintrifosfatásica de la actomiosina e inhibe fuertemente la de la miosina. El Ca inhibe la de ambas. Szent-Györgyi cree que el ATP provoca la contracción de la actomiosina y que sólo en el estado contraído, pobre en energía, es cuando la actomiosina actúa hidrolíticamente sobre el ATP, obteniendo así la energía necesaria para volver a su estado inicial.

Hay otras observaciones que contribuyen a realzar la importancia de la actividad adenosintrifosfatásica del músculo. La aparición del *rigor mortis* simultáneamente con una marcada disminución del ATP, cuyas modalidades son ahora condicionadas a las variaciones de ac-

tividad adenosintrifosfatásica por las de pH. ^{B24}. El que en el pollo la apirasa alcanza un máximo en la eclosión, coincidiendo con la primera demanda funcional, para declinar luego al nivel adulto (Moog ^{M28}). Y que en la rata aumenta rápidamente la ATPasa muscular a partir del 16.º día, coincidiendo con la función muscular. ^{H11}. La marcada disminución de ATPasa en el músculo distrófico (Hummel ^{H27}). El alargamiento del QT en el electrocardiograma de ratas hipocalcémicas se han querido atribuir a inhibición de la ATPasa cardíaca ^{G17}.

El músculo liso (útero, vejiga, intestino) tiene más ATPasa que el estriado (Singher y Millman ^{S33}).

Si no están claras la inhibición por el Mg y la activación por el Ca de la ATPasa del músculo de mamíferos terrestres, se ha observado en un mamífero marino, el delfín, que la ATPasa de músculo esquelético y cardíaco (así como la de hígado, riñón y cerebro) es claramente activada por Mg y Mn y apenas por el Ca (DuBois *et al.* ^{D27}). Lo mismo ocurre con los músculos de animales marinos de diversos tipos. ^{H28} Y todavía parece existir otra ATPasa, descubierta por Zeller ^{Z2} en venenos de serpientes ("Ophio-ATPasa") que es activada por ambos Mg y Ca.

Creemos que todos los datos existentes sobre este interesantísimo problema deben tomarse con cautela para no laborar inútilmente por posibles vías falsas. Pero insistimos en que pese a las dificultades y contradicciones aparentes tiene máximo interés el tratar de establecer la seguramente fundamental relación entre actividad adenosintrifosfatásica y contracción muscular.

r) Funciones en que participan las fosfatasas

En el organismo las f. cumplen misiones inespecíficas y misiones específicas. Por esto hay f. en todos los tejidos y por esto abundan determinadas f. en determinados órganos. Una diferenciación neta no suele ser posible salvo en casos de f. muy especializadas (por ejemplo, lecitinasa de intestino y placenta ^{D12}). Acabamos de hablar de la ATPasa en relación con la actividad muscular. Temas fundamentales son la participación de f. en la osificación (Roche, ^{R16} § II f), mecanismos de transporte, especialmente de la glucosa: absorción intestinal (IIe), reabsorción renal (IIh), placenta ^{B53}, glándula mamaria, ^{D15, F8} glándulas sudoríparas ecrinas, ^{B52} y también de otras sustancias: secreción de fosfatos en glándulas sudoríparas apocrinas ^{B52}, reabsorción de aminoácidos en riñón ^{S49}, excreción o absorción de cloruros en branquias ^{P10}.

Tiene interés la participación de las f. en el metabolismo intermediario de los ácidos nucleicos. Se observa paralelismo entre f. alc. y velocidad de renovación del P del ácido timonucleico en los núcleos (hígado normal y en regeneración de la raía, ^{B42} eritrocitos jóvenes y maduros del pollo y varios órganos del ratón ^{B43}) y entre f. y ácido ribonucleico en el protoplasma de los oocitos a partir de la maduración, ^{K22-24, M26, W9} , en la espermatogénesis del *Asellus aquaticus* ^{V6}, en ciertos tipos de células (acidófilas de la hipófisis del cobayo ^{A1}), así como en la síntesis de proteínas en vagina y útero de ratón ^{J3}. Parecen existir compuestos lábiles entre timonucleoprotidos nucleares y ribonucleoprotidos protoplásmicos y ciertas estructuras proteicas de las que forma parte la f. (Jeener ^{J2}). Greens-tein *et al.* ^{G18-20} llegan a la hipótesis de que en la degradación de los ácidos nucleicos, en particular del desoxiribonucleico, deben entrar en juego: 1), una desagregación no enzimática, provocada por electrolitos, que aumenta la susceptibilidad para una subsiguiente; 2), desagregación a componentes dializables, que suele ser enzimática (el ribonucleico puede ser desagregado hasta este punto por sales solas) y que prepara el terreno para, 3), desaminación y defosforilación enzimáticas. Esta tercera etapa, y solamente ella, es inhibida por los fluoruros. Este esquema es apoyado por observaciones sobre la degradación del ácido ribonucleico por extractos de sarcoma (ricos en f.) y mucosa intestinal (ricos en nucleof. y depolimerasa) ^{E20} y por f. prostática y ribonucleasa. ^{S17}

Indudablemente es importante la participación de las f. en el metabolismo intermediario de los hidratos de carbono, Kerppola ^{K6} ha encontrado que la inyección intravenosa de una fuerte dosis de f. alc. purificada eleva rápidamente la glucemia, alcanzándose a la hora un máximo que se mantiene unas cinco, sin aparición de glucosuria y sin que se observe disminución de glucógeno en hígado ni músculo. La sobrecarga de glucosa a conejos bajo la acción de la f. da lugar a una curva de glucemia notablemente más alta y sostenida de lo normal. Por otra parte, la sobrecarga intravenosa de glucosa en conejos normales y diabéticos eleva la f. alc. en suero durante unas dos horas; ^{B7} en ratas se observa un aumento similar en hígado. ^{B8} La actividad de la f. en sangre *in vitro* eleva la glucolisis. ^{D29} En el hígado el glucosa-1-fosfato pasa a glucosa-6-fosfato antes de ser defosforilado. ^{B45} En cerebro se ha estudiado la participación de f. ^{P6} y apirasa, ^{M14,15} y de ésta en los tumores ^{R14} y fermentación por levadura. ^{E11, R8} En animales diabéticos se observa

aumento de f. en algunos órganos (alc. y ác. en hígado, ^{D 26} alc. en suero ^{C 3}) y disminución en otros. (riñón ^{B 50, S 40}).

Las f. intervienen probablemente en otros muchos procesos: fertilizabilidad de los oocitos, ^{C 19, K 22, W 9} muda en los crustáceos, ^{K 26, T 2} formación de la cáscara en los moluscos. ^{B 30} Incluso se ha pensado en una intervención en la gustación, olfacción y mecanismos antiinfectivos. ^{B 39}

s) Fosfatasas en distintas especies animales

La mayor parte de las observaciones realizadas con fosfatasas de origen animal no tienen por objeto ninguna presunta peculiaridad de especie, sino que pretenden estudiar, por ejemplo, f. hepática o f. ósea. Pero sí hay algunos estudios sobre fosfatasas en determinadas especies.

El gato tiene f. alc. sérica baja (alrededor de 4 U. K.-A.). Valores altos se encuentran en los primeros días, con descenso gradual durante el primer año. El embarazo la aumenta y el ayuno no la disminuye. Aunque la f. alc. en la orina es más abundante que en otros animales, no parece aumentar cuando lo hace la sérica, contra lo anteriormente sostenido. La bilis es muy rica en f. (Dalgaard ^{D 3}). El cerdo presenta al nacimiento una f. alc. sérica bastante alta (21 mM.U. nitrofenol) que está reducida a la mitad al quinto día y nivelada a unas 3 U. al final del primer mes. ^{Y 2}.

En los venenos de algunas serpientes hay una ATPasa más abundante que en ningún otro tejido examinado hasta ahora, sugiriéndose que su gran actividad podría explicar los efectos del veneno por rápida disminución del ATP en el organismo (Zeller ^{Z 2}).

En el cangrejo tienen lugar cambios en la f. alc. en relación con el ciclo de la muda en tegumento, saco gastrolito y glándula digestiva ^{K 26} y hemolinfa. ^{T 2} En los moluscos marinos una tira de epitelio cubriendo la superficie del repliegue medio del manto presenta densa concentración de f. alc., seguramente relacionada con la formación de la concha, la que inicialmente se compone principalmente de fosfato cálcico. ^{B 30} Químicamente también es notoria la abundancia de f. en el manto de moluscos marinos y de agua dulce (1). El jugo hepatopancreático del caracol tiene f. y pirof. activas a pH extraordinariamente ácidos: 1'4-4'5 y alrededor de 2 respectivamente

(1) Gómez Larrañeta, comunicación personal.

(Rezek ^{R11}). En medio alcalino la actividad es muy escasa. ^{R11, D18, 19} La hidrólisis de la lecitina tiene lugar entre amplios márgenes de pH (1-10). ^{R10, 11}

En otros trabajos pueden encontrarse datos particulares sobre fosfatasa en el mono, ^{D12} rata. ^{D1} toro, ^{R5,6} conejo, ^{S2} delfín, ^{D27} pollo, ^{M28, 29} anfibios, ^{K24, M27, P16, 17} peces, ^{A10, P10} gusanos, ^{P9} mosquitos, ^{A16} tunicados marinos, ^{H10} erizo de mar, ^{C19, W9} y otros invertebrados marinos. ^{K22, 23, M8}

t) Bacterias

Hidrolizan el glicerofosfato en medio líquido los estafilococos, salmonelas, shigelas, actinomices y bacilo diftérico, pero no los micrococos, neisserias, brucelas, enterococos, micobacterias y difteroides. ^{C4} Las f. bacterianas suelen actuar óptimamente en medio ligeramente ácido (pH alrededor de 6) y son activadas por el Mg, sobre todo en medio ácido; ciertas diferencias en estos caracteres y en la preferencia por el α - ó β -glicerofosfato pueden contribuir a una cierta diferenciación. ^{P3-5, S52, V8} Histológicamente presentan las bacterias áreas de concentración de f. que podrían ser indicios de estructura interna no homogénea. ^{B25}

La f. de las salmonelas apenas es inhibida por las sulfamidias. ^{V10} La penicilina inhibe la ATPasa del *C. sporogenes*, pero no la f. ^{G25, 26} En otras bacterias se ha observado también que la penicilina no inhibe la f. a concentraciones que inhiben el crecimiento. ^{B25} Los propios *penicillium* tienen abundante f. ^{P20}

u) Vegetales

En el grano de maíz en germinación hay f. ác. en el embrión y en la capa de las aleuronas, mientras no aparece en el pericarpio ni en el endospermio. ^{K25} En el de trigo la actividad fosfatásica reside principalmente en la capa de las aleuronas y tejidos pericárpicos, hay menos en el embrión, y falta en el endospermio; la harina tiene tanta menor actividad cuanto más refinada. ^{V1} La nucleotidasa del trigo presenta una temperatura crítica de inhibición (52'5°) similar a la de la f. ^{B34} En el grano de soja se ha puesto de manifiesto un sistema nucleásico integrado por una ribonucleasa y una f. ^{S16}

El jugo de frutos cítricos conservado a temperatura ambiente pierde en una semana las tres cuartas partes de su f. ác. ^{A21} En la zanahoria hay la misma f. ác. en tejido pelado o sin pelar, con insignificantes variaciones estacionales. ^{M31} La patata es una buena fuente de apirasa ^{K1-3,20} y de i. ác. ^{H8}

De la levadura se ha obtenido además de la f. ác. una f. alc., muy termolábil ^{H21} y apirasa. ^{M13} En la célula de levadura f. y pirof. aparecen netamente localizadas en un punto que se considera una entidad morfológica que podría ser el núcleo de la célula, mientras en la superficie presenta me.af. ^{N3} Otras observaciones en que los substratos fueron añadidos al medio de cultivo parecen demostrar que la hidrólisis de glicerofosfato y ATP tienen lugar precisamente en la superficie de la célula. ^{R25}

Las flores de *Lychnis dioica*, parasitadas por *Ustilago antherarum*, tienen tres veces menos f. que las normales. ^{S39}

Las fitof. y f. de los granos de trigo, mostaza y otros orígenes han sido detenidamente estudiadas por Courtois *et al.*, especialmente desde el punto de vista de dilucidar la especificidad de la fitasa. ^{C22-30, F4}

La hidrólisis del ácido fítico tiene gran interés. Porque la acción raquitógena de los cereales guarda relación con su contenido de ácido fítico, el cual tiende a precipitar el Ca dificultando su absorción. Hay evidencia de que el ácido fítico es parcialmente hidrolizado en el intestino en el hombre (Hoff-Jorgensen *et al.* ^{H19, 20}), perro ^{H17} y rata ^{C23}, mientras al parecer no lo es en el cerdo ^{M18} ni en el pollo. ^{G5} Una nueva prueba del interés de esta hidrólisis está en que la levadura seca, que inhibe la fitasa, exalta la acción raquitógena de los cereales. ^{H18} Se ha conseguido suprimir la acción raquitógena de cereales ricos en ácido fítico en el cerdo por la adición a los mismos de un preparado de fitasa obtenido del salvado; ^{M18} en cambio no se ha conseguido contrarrestar la adición de ácido fítico a la dieta por la de fitasa en la rata. ^{B40, C23}

No se puede incrementar la fitasa en el intestino ni por aumento de producción (la vit. D que disminuye la acción raquitógena del ácido fítico no aumenta la fitasa ^{S44}) ni por adición de la misma a la harina, ya que la cocción del pan la destruye. Mas, en cambio, tiene interés práctico el hecho de que la fitasa de los cereales (o eventualmente la añadida a los mismos) actúa durante la fermentación y comienzo de la cocción, y que esta acción puede favorecerse. A esta conclusión han llegado Mollgaard y col., ^{M18} quienes han encontrado unas condiciones óptimas, fáciles de lograr, con las que en el

pan de centeno que se consume en Dinamarca la hidrólisis del ácido fítico durante la panificación llega hasta alrededor del 85 % (1)

III. Patología

a) *Afecciones hepatobiliares*

Cambios en f. tienen lugar en relación con numerosas afecciones. En primer plano de interés siguen las hepatobiliares. Ya en la revisión de Moog (46) fué objeto de atención muy especial, y al mismo tiempo de mayor conflicto de hipótesis la interpretación del comportamiento de las f. en el plasma en estas afecciones.

Des contribuciones de Dalgaard ^{2,3} han venido a demostrar que dos supuestas excepciones a la regla de la hiperfosfatemia tras la obstrucción biliar, el gato y la rata, no son tales propiamente, ya que la obstrucción biliar de por sí aumenta la f. alc. sérica en ambos. Pero como en la rata el ayuno disminuye marcadamente la f. como hemos dicho, sólo con ayuno preoperatorio de 48 horas se aprecia la respuesta de elevación tras la interrupción del curso de la bilis; sin él quedaba enmascarada a consecuencia de la hipocalimentación postoperatoria. En estas condiciones el aumento de la f. sérica es patente al cabo de un día, alcanzando un máximo hacia el tercer día. Con todo, es manifiesto que la hiperfosfatemia postobstruktiva es mucho menor que en el hombre y otros animales (perro, conejo). En el gato la ligadura del conducto biliar común determina un aumento de la f. sérica que comienza en el tercer día, alcanzando un máximo de unas tres veces el valor inicial entre el 4.º y 17.º días y desciende después gradualmente. No aparece aumento de f. en orina. Como la f. sérica en el gato es baja normalmente y el aumento postobstruktivo es discreto, la hiperfosfatemia en la obstrucción biliar pasó desapercibida a los primeros observadores.

(1) Acidificación de la masa con ácido láctico hasta pH 5,0-5,3; aumento de la humedad hasta 46-48 %; 2 horas de fermentación a 28-30°. El ácido láctico además de favorecer la acción de la fitasa disminuye grandemente la precipitabilidad del fitato cálcico.

En el conejo, por el contrario, la f. sérica aumenta rápida y considerablemente tras la obstrucción, haciéndose 15 a 20 veces superior a lo normal en unas 15 horas. ⁵²

Gad ⁶¹ ha encontrado que en el perro la ligadura del conducto biliar común eleva no solamente la f. en plasma, sino también en hígado e intestino, sugiriendo que la primera podría proceder del intestino.

En la hepatitis infecciosa hay un primer período de f. sérica bastante elevada en que el tiempo de protrombina es anormalmente corto; después sigue la hipoprotrombinemia. Parece, pues, haber una estimulación de la célula hepática en el comienzo de la enfermedad. ⁶² La anestesia clorofórmica en el perro aumenta la f. sérica, en estrecha relación con el daño hepático; la f. ac. aumenta también, aunque en menor grado. ¹¹ La intoxicación clorofórmica aumenta también la f. alc. en la linfa del conducto torácico (González-Oddone ⁶¹⁰).

El valor diagnóstico diferencial de la f. alc. sérica en las ictericias sigue girando substancialmente sobre un mínimo característico de las obstructivas (1) (MacLagan: ⁶¹ 35-42 U. K.-A., ^{61, 613, 619, 529, 30, 610}). Los dos últimos trabajos relacionan los valores de f. sérica con el daño hepático observado por biopsia. Franklin *et al.* ⁶¹⁰ encuentran falta de correlación entre daño hepático y f. sérica francamente elevada e incluso f. en general, mientras la hay entre daño hepático y ligero aumento de f. Sherlock y Walshe ⁵³⁰ han estudiado paralelamente f. sérica y cantidad y distribución de f. en hígado (biopsia) en afecciones hepáticas y óseas y en individuos normales. Las medias obtenidas son:

	Suero U. K. A.	Hígado U. gr.
Normales	6,2	2,4
Hepatitis aguda	21	6,8
Ictericia obstructiva	54	10,2
Enf. osea generalizada	64	10

Histológicamente la f. alc. aparece normalmente en los núcleos; en la hepatitis aumenta en los núcleos y se hace muy aparente en el citoplasma; en la obstrucción biliar está aumentada además en las

(1) Dentro de las obstructivas parece ofrecer posibilidad de establecer el origen no canceroso por conservarse en los hepáticos la activabilidad por el Zn de la f. alc. sérica. R21.

paredes de los sinusoides y aparecen repletos de f. los canaliculos biliares. En los casos de enfermedad ósea generalizada también está aumentada en las paredes de los sinusoides, células hepáticas y canaliculos biliares. Sherlock y Walshe concluyen que estas observaciones apoyan la hipótesis de un origen extrahepático de la f. aumentada en suero e hígado en las afecciones hepáticas.

Desde luego no cabe duda que en el perro, y seguramente en el hombre, la hiperfosfatemia en las ictericias corresponde al déficit de la eliminación normal de f. por la bilis según reciente confirmación de Dalgaard ¹⁶. El problema está en el origen.

En nuestra opinión la producción de f. por el parénquima hepático es el factor fundamental. En un caso de ictericia obstructiva con f. sérica muy elevada hemos podido observar que una degeneración del parénquima hepático, clínicamente manifiesta y reflejada en una disminución de los ésteres de colessterina hasta casi desaparición, hacía bajar notablemente la f. sin disminución de la bilirrubinemia. De Vries *et al.* ¹²⁰ han comparado la f. de la sangre de venas intestinales con la sangre que ha pasado por el hígado, en individuos normales y enfermos quirúrgicos, rechazando de plano el presunto origen extrahepático de la hiperfosfatemia en las afecciones hepáticas. Por otra parte, en la rata han encontrado Oppenheimer y Flock ¹⁰¹ que tras hepatectomía parcial (70 %) el parénquima hepático en regeneración tiene una actividad fosfatásica hasta tres veces mayor que el normal, aumento que se refleja en el suero con perfecto paralelismo desde el segundo día tras la operación hasta la normalización completa. En cambio, no hay correlación entre f. sérica e ictericia. También en la regeneración celular tras administración de p-dimetilaminoazobenceno aparece aumento de f. ¹¹². Según Salling *et al.* ⁵³ la hiperfosfatemia tras obstrucción biliar en el conejo no puede atribuirse cuantitativamente a retención, teniendo que admitirse hiperproducción de f., González-Oddone ('46) observó en el perro que en las primeras horas, tras la ligadura del colédoco, la f. aumenta en la linfa del conducto torácico antes que en el plasma sanguíneo. Y Cantarow y Miller ¹², inyectando plasma rico en f. procedente de perros con ictericia obstructiva a perros con fístula biliar, encuentran larga persistencia de la hiperfosfatemia provocada y que sólo muy pequeña parte de la f. inyectada es excretada por la bilis, lo que también se opone a la hipótesis de la excreción hepática de f. plasmática de origen extrahepático.

Ante este cúmulo de datos no nos parece suficiente prueba en contra el que la hepatectomía total en el perro se siga de un ncto

aumento de f. en plasma (Dalgaard ⁰⁷), ya que caben reacciones provocadas por la eliminación del hígado como hace pensar la rapidez y variabilidad de los aumentos encontrados dentro de las 5-10 horas de supervivencia. Otro punto de vista que se ha considerado (cfr. Moog '46) como grave obstáculo para la aceptación del origen hepático es la falta de hiperfosfatemia ácida. Mas este obstáculo es irreal porque: 1) En el hígado humano hay menos f. ác. que alc., y en la bilis mucha menos (6 veces menos ^{A2}). 2) Las f. ác. se inactivan rápidamente en el medio alcalino que constituye el plasma, hecho concretamente demostrado para la de la próstata (cfr. 537). 3) Realmente la f. ác. aumenta ligeramente en el suero en afecciones hepáticas, singularmente en las obstructivas, en las que distintos observadores han encontrado hasta el doble del máximo normal (cfr. 537, A2). Que el aumento no sea nunca grande se explica perfectamente por la combinación de las dos consideraciones precedentes. Incluso carece de valor el que no sea constante su observación, ya que los valores normales de f. ác. en suero son a la vez tan bajos y variables que no permiten descubrir constantemente aumentos pequeños dentro de un sujeto.

b) *Afecciones prostáticas*

Ampliamente demostrado el valor diagnóstico de la f. ác. del suero en relación con el cáncer de próstata va disminuyendo el interés de su estudio. Con todo no estaba resuelto ni mucho menos el problema de la discriminación de los casos de discretos aumentos de f. ác., muy frecuentes en casos de cáncer de próstata sin metástasis y aún en algunos con ellas y no patognomónicos por presentarse en otras afecciones. Además de las ya bien conocidas (cfr. 537) se informa que en un caso de osteopetrosis estudiado por primera vez en cuanto a f. ác., se ha encontrado repetidas veces valores (10-12, 3 U. K.-A.), no sólo elevados, sino incluso rebasando el doble del máximo normal, límite que se consideraba prácticamente patognomónico de cáncer de próstata (una biopsia de próstata excluyó la posibilidad de cáncer sobreañadido); f. alc. normal (Ensign ^{E13}). En este sentido diagnóstico diferencial es muy interesante la labor de Abul-Fald y King ^{A2} tratando de caracterizar en el suero la f. ác. de origen prostático. Estos investigadores, encontrando insuficiente la especificidad de la inactivación por el alcohol propuesta por Herbert, sobre todo en sueros hemolizados, han logrado establecer un medio sencillísimo de excluir parcialmente la mayoría de las f. ác. de origen no prostá-

tico y totalmente la de los eritrocitos, precisamente la que con mayor frecuencia tiende a dar resultados erróneos. Consiste en una determinación complementaria de f. ác. en presencia de 0'5 % de formaldehido que inhibe totalmente la f. ác. de los eritrocitos y parcialmente (20-60 %) las demás examinadas (la de los huesos no lo ha sido) mientras carece de influencia sobre la de la próstata. Para valoración clínica dan la pauta siguiente:

Valores normales de f. ác. formaldehidoestable ...	0-3 U. Gutman
Valores sospechosos de g. ác. formaldehidoestable.	3'1-5 "
Prostáticos	>5 "

Esta norma falla en los hepáticos, en que tienden a subsistir valores altos (hasta 7'5) y en menor grado en afecciones óseas. Algunos casos dudosos pueden acabar de dilucidarse acudiendo a la inactivación por alcohol. Por otra parte, hay que tener presente que la presencia de valores normales en cáncer de próstata con metástasis no es rara (28 % de casos ^{B29}).

Algunos trabajos atienden a la f. sérica como índice de la inhibición del tejido tumoral prostático por los estilbenos ^{W18, G2} y por el posteriormente propuesto uretano (Huggins *et al.* ^{H26}).

En la hipertrofia prostática disminuye la f. ác. en la secreción prostática. ^{K10} También en las prostatitis, sobre todo en las agudas, ^{H 4} y algo también en las crónicas. ^{K10}.

Otra posibilidad radica en el examen directo de la f. ác. en biopsias de tumores presentados en recto o vejiga, sugerido por Dean y Woodard ^{D1} . Los cánceres de recto o vejiga tienen 1/100 a 1/1.000 de la f. ác. de los de origen prostático. Teniendo en cuenta la posibilidad de contaminación con secreción prostática tienen más valor los resultados bajos para excluir el origen prostático del tumor que los altos para probarlo.

Hovenanian y Deming ^{H23} han conseguido trasplantar cáncer de próstata humano a los ojos de cobayos machos (pero no a los de hembras y castrados, salvo que reciban fuertes dosis de andrógenos), encontrando que el trasplante pierde su capacidad de producción de f. ác.

c) *Afecciones óseas*

La mayoría de los trabajos siguen girando alrededor del raquitismo. En la India se han observado una serie de casos de osteoma'a-

cia con f. alc. sérica dentro del margen de normalidad y de raquitismo con elevación muy discreta, relacionándose esta anomalía con la dieta pobre en Ca y rica en P (la calcemia oscilaba entre 6'2 y 7'3) ^{A8}. En otro caso de osteomalacia con f. sérica normal y fosfatemia baja (hiperfosfaturia por lesión renal) la f. subió considerablemente en el curso de un tratamiento masivo con vit. D. ^{S 49}. En sujetos aparentemente sanos que mostraban f. sérica aumentada se normalizó ésta por administración de vit. D. ¹⁵. En cambio, el ácido cítrico, también antirraquítico, eleva temporalmente la f. ^{G 7}. Dietas con elevado cociente Ca:P producen raquitismo en el perro y la rata; en el perro con aumento de la f. parcialmente contrarrestado por vit. D y en la rata sin variación de la f. o incluso con descenso a la larga. ^{D21, 22}. También se ha estudiado en la rata el raquitismo por avitaminosis D. ¹⁴. La normalización de la f. por vit. D también es lenta en las terneras raquíticas. ^{H13}. En hipoalimentados se observa aumento de la f. ^{S1} y pirof. séricas ^{D18}.

La osteomielitis aguda cursa con aumento importante de la f. sérica ^{S47}.

En la osteopetrosis están elevadas las f. séricas alc. ^{P11} y ác. (Ensign ^{H13}). En el caso observado en cuanto a la f. ác. ésta se mantuvo a un nivel (10-12 U. Gutman) considerado típico de cáncer de próstata. Con todo en diversas afecciones óseas pueden encontrarse valores de f. ác. de este orden. Abul-Fadl y King ^{A2} indican que la tendencia de las afecciones óseas a elevar la f. ác. en suero viene apoyada por el hecho de que en casos de metástasis óseas de cáncer de próstata tratados con estilbenos aunque llegue a normalizarse la f. ác. formaldehidoestable (prostatica) tienden a subsistir valores anormales de f. ác. total.

En las osteoporosis, los estrógenos y andrógenos pese a disminuir la excreción de Ca y P no aumentan la f. alc., salvo en los casos con síndrome de Cushing en que los andrógenos al mejorar el balance de Ca hacen subir considerablemente la f. en suero. ^{R7}.

Dos estudios en serie del mieloma múltiple permiten asegurar que es característica una f. alc. aproximadamente normal. ^{B26, 19}.

El valor de las f. séricas en el diagnóstico diferencial de las afecciones óseas ha sido discutido por Gutman ^{G28} y revisado por Flink. ^{F6}.

En el callo de fractura enclavijado o escayolado la f. alc. aumenta lentamente durante el primer mes, descendiendo luego rápidamente. ^{V2}.

d) *Tumores*

Como un aspecto del metabolismo de los tumores se ha puesto atención a las fosfomonoesterasas. ^{S21-27, G21, 22} nucleof. ^{B35, E20, G21} y pirof., ^{G21} con resultados variables tendiendo a aumento en el tejido tumoral respecto al normal correspondiente.

También fueron poco significativas las primeras observaciones sobre la ATPasa, que parecía inalterada. ^{P10, G22, Z1} Mas Schneider ha puesto de manifiesto que en el hepatoma ocurre un pequeño aumento junto a un marcado cambio de distribución (la mayor parte de la ATPasa se encuentra en el residuo no fraccionado, mientras en tejido hepático normal predomina en núcleos y gránulos) y un marcado aumento relativamente a la citocromooxidasa y deshidrogenasa succínica ^{518, 19} y Roberts y Carruthers ^{R14} siguiendo el curso de la cancerización de la epidermis del ratón encuentran que durante los estados precancerosos se mantiene inalterada pero que en el tumor está aumentada tres veces sobre la base de peso fresco y seis veces sobre la de peso seco. También aquí aparece aumentada relativamente a la deshidrogenasa succínica y sobre todo respecto a la citocromooxidasa, sugiriendo que la glucólisis acelerada en los tumores puede ser explicada en parte sobre la base de una alteración en el balance entre los adenilpirofosfatos resultando en un suministro aumentado de aceptores del fosfato adenílico ocasionado por la apirasa aumentada e inadecuadamente compensado por fosforilaciones oxidativas (*). Otras observaciones también indican aumento cuantitativo de ATPasa en tejidos tumorales, ^{E6} sin cambios cualitativos. ¹⁴

En el suero de los cancerosos sin participación de hueso o hígado la f. alc. es normal, ^{K9}. aunque tiende a haber un ligero aumento, independiente del Mg. ^{T16}. Una f. alc. elevada en un caso de cáncer en que pueda descartarse participación ósea y enfermedad hepática (obstrucción, cirrosis) permite presumir metastasis en hígado, aunque la normalidad no permite excluirlas. ^{B49}. En cambio es frecuente el aumento de la f. ác., que es inhibida hasta valores aproximadamente normales por el formaldehído ^{A2}. Los inhibidores del crecimiento presentes en la orina de hombres normales disminuyen la f. alc. de ciertas células tumorales, directa o indirectamente. ^{F3}. El efecto citotóxico de polisacáridos bacterianos sobre sarcoma implantado en ratón no guarda relación con inhibición de f. en el tejido tumoral. ^{B27}.

(*) En flores de *Lychnis dioica* parasitadas por *Ustilago antherarum* la f. es 1/3 y la ascórbico oxidasa triple de lo normal ⁵³⁹.

Roche y col. insisten en la inhibición característica de la f. alc. del suero de estos enfermos por el Zn. ^{R21, 22.} Con todo, la inhibición es pequeña, lo mismo que la activación en los demás casos.

e) *Diabetes*

En la diabetes aloxánica hay alteraciones en las fosfatasas de algunos órganos. En el suero de ratas aloxanizadas hay un aumento progresivo de la f. alc. a partir de las 12 horas de la inyección, estabilizándose hacia los 15 días en un nivel triple del inicial; la f. ác. no aumenta. En cambio en las primeras horas aparecen notoriamente disminuídas (inhibidas?) ambas. La insulina normaliza la alc. y disminuye la ác. en pocas horas (Cantor *et al.* ^{C3}). Una semana después de la administración del aloxano están aumentadas en el hígado ambas f. (37 % la alc. y 23 % la ác.). Este aumento no se observa después de sólo dos días de la inyección (Drabkin y Marsh ^{D26}).

Lo mismo ocurre con el descenso de la f. alc. del riñón que baja hasta 1/5 de lo normal una semana después de la inyección de aloxano (Bunting ^{B50, S40}), mientras es normal después de sólo un día. ^{B55} En intestino se ha encontrado una disminución de 16 % a los 7 días también observada con la técnica histológica ^{S40}. (*).

Burgen y Lorch ^{B55} afirman encontrar paralelismo entre acción diabética y acción inhibidora sobre la f. alc. en una serie de compuestos relacionados con el aloxano. En la diabetes florricínica del conejo hay disminución de f. renal. ^{S9}

f) *Varias*

Schein ^{S15} ha observado la distribución de f. alc. en el intestino delgado en un caso de sprue. En contraste con el cuadro normal la f. era escasa en la mucosa, especialmente en el citoplasma, pareciendo más abundante en el estroma. En adelante un estudio anatomopatológico del sprue debe prestar cuidadosa atención a la cantidad y distribución de la f. en el intestino.

En un caso de tesaurismosis glicogénica de localización predominantemente cardíaca no se han apreciado histológicamente anomalías en la f. alc. y ác. en hígado, riñón, suprarrenal y corazón. ^{W1}

Wachstein confirma la progresiva disminución de f. en el riñón hidronefrótico, iniciada pocos días después de provocar el síndrome. ^{W3} En la intoxicación por dl-serina a dosis que necrosan los

(*) LARRALDE, comunicación personal.

tubuli contorti queda en éstos todavía f. a las 24 horas de la inyección. ^{W2} En la nefritis no se aprecia aumento de f. en la orina. ^{B54} Sobre la notable ausencia de f. en los tubuli proximales en el síndrome de Fanconi ver § IIh.

En los tuberculosos de vida activa hay tendencia a valores bajos de f. alc. en suero. ^{M33}

En las anemias es frecuente que la f. alc. del suero, si bien suele estar dentro de los límites normales, sea completamente formaldehidostable, ^{A2} lo que quizá esté en relación con la aparente insensibilidad al formol de la f. ác. de la medula ósea. ^{R1} En la perniciosa los megaloblastos no parecen diferir de los normoblastos en f. ác. En las secundarias está notoriamente aumentada la pirof. en los eritrocitos (1). Ambas series, blanca y roja, presentan aspecto normal en cuanto a f. en la leucemia mieloide crónica. ^{R1} Asimismo es normal la f. alc. en suero en todas las formas de leucemias. Pero en las mielógenas crónicas sometidas a tratamiento con rayos X suele tener lugar un notorio aumento de f. en suero coincidente con la disminución del número de leucocitos. ^{D5}

En el hipotiroidismo infantil se ha observado una f. sérica netamente baja, que se normaliza por la terapéutica sustitutiva. ^U También hay f. sérica baja en las hipocalcemias postacidóticas consecutivas a diarreas infantiles ^{R3} y en el escorbuto. ^{D23}

En la distrofia muscular hay una marcada disminución de la ATPasa en los músculos distróficos. ^{H27} Histológicamente no se aprecian cambios en la f. alc. en el lupus eritematoso, psoriasis y urticaria papular y sólo muy ligeros en el eczema crónico y acné vulgaris. ^{F2}

El electroshock puede ocasionar una inmediata disminución de la f. sérica persistente varias horas según observaciones en perros. ^{T15} En el mismo animal se ha observado que la anestesia clorofórmica ocasiona un aumento de la f. sérica que alcanza un máximo a los 2-5 días, en relación con el daño hepático. ^{T1}

Hay disminución de f. sérica en el ganado en la avitaminosis A, ^{M2} fluorosis, ^{M4} deficiencia de cobre ^{D17} e hipomagnesemia. ^{H1} En la deficiencia de manganeso en el conejo hay disminución de f. ósea coincidiendo con el déficit de osificación. ^{E5} En la fiebre láctea de las vacas la administración de fuertes dosis de vitamina D no influye sobre la f. sérica. ^{H14} La administración de fluoruro sódico a ratas jóvenes determina un retardo en el crecimiento del pelo que se ha atribuido a inhibición de la f. ác. ^{B56}

(1) NAGANNA, comunicación personal.

IV. — Aplicaciones

Son de resaltar en el momento actual, aparte de las numerosas aplicaciones clínicas, el control de la pasteurización en leche y derivados (§ IIk) y jugos cítricos, ^{A21} de la contaminación fecal de alimentos, ^{C20} y análisis de preparados de ATP y otros compuestos. ^{B11, 12, G12, K2, 4, W8}. La atención a la f. ha sido útil en la panificación (§ II u); en cambio la f. del trigo no parece suficientemente termolábil para detectar ligeros excesos de calentamiento. ^{H29}

La det. de f. ác. constituye un eficaz medio de identificación de manchas de esperma, basado en que la secreción prostática tiene muchísima más f. ác. que cualquier otra posible causa de manchas, que esta f. resiste la desecación durante meses y que es fácilmente extraíble. Esta investigación nació en Dinamarca (Lundquist ^{L 14, 17,}

Hansen ^{H3,} Rasmussen ^{R4} y Riisfeldt ^{R13}) y tiende a generalizarse. ^{C11}. La determinación es fácil y los resultados positivos seguramente específicos. Sólo queda una pequeña posibilidad de resultados falsamente negativos, por lo que las negatividades deben controlarse con la búsqueda de espermatozoos. Mas de primera intención hay más falsas negatividades con el test de los espermatozoos que con el de la f. ác.

Muy sugestivo es el camino de investigación fisiológica abierto por Kalckar y Lowry ^{K4} y Kerppola ^{K6} al inyectar intravenosamente fuertes dosis de fosfatasas.

Bibliografía

- A1 ABOLINS, L. (1948): Alkaline phosphatase in various cell types of the anterior pituitary of the guinea pig. *Nature*, 161: 556-557.
- A2 ABUL-FADL, M. A. M. and KING, E. J. (1918): The inhibition of acid phosphatases by formaldehyde and its clinical application for the determination of serum acid phosphatases. *J. Clin. Path.*, 1: 80-90.
- A3 — (1948): The inhibition of acid phosphatase by D-tartrate. *Biochem. J.*, 42: 28-29 P.
- A4 AEBI, H. (1948): Zur Methodik der Nierenphosphatase-Bestimmung. *Helvet. Chim. Acta*; 31: 1761-1774.
- A5 — UND AEELIN, I. (1948): Die Abhängigkeit der Phosphataseaktivität frischer Gewebesuspensionen und gereinigter Phosphatase-Präparate von verschiedenen Reaktionsbedingungen. *Helvet. Physiol. Pharmacol. Acta*, 6: C 47-C 48.
- A6 — (1948): Die Wirkungsweise verschiedener Effektoren auf die Aktivität der alkalischen Nierenphosphatase (Magnesium, Mangan, Na-Carbonat-Hydrogencarbonat, Ammonium-Ionen und Aminosäuren). 2. Mitteilung über Phosphatasen. *Helvet.*

- Chim. Acta*, 31: 1943-1953.
- A7 AHLSTRÖM, L., EULER, M. v. and HEVESY, G. (1947): The application of labeled substrates in the study of enzymic processes. *Arkiv Kemi, Mineral. Geol.* 24 A; n. 27, 1-9.
- A8 AHMAD, B., SEHRA, K. B. and SWAROOP, S. (1945): Blood serum calcium, phosphorus, and phosphatase of the population of Kangra Valley. *Indian J. Med. Research*, 33: 105-113.
- A9 ALDMAN, B., DICZFALUSY, E. and ROSENBERG, T. (1948): *In vitro* inhibition of alkaline phosphatase by estrogenic hormones. *Acta Chem. Scand.*, 2: 529-530.
- A10 AL-HUSSAINI, A. H. (1948): Alkaline phosphatase in fish gut. *Nature*, 161: 274-275.
- A11 ALOISI, M. and BUFFA, P. (1948): Glycerolphosphorycholine and choline glycerophosphate. *Biochem. J.*, 43: 157-160.
- A12 ANDERSCH, M. A. AND SZCZYPINSKI, A. J. (1947): Use of p-nitrophenyl phosphate as the substrate in determination of serum acid phosphatase. *Am. J. Clin. Path.*, 17: 571-574.
- A13 — and WEILAND, G. B. (1948): Preparation of barium and sodium salts of p-nitrophenylphosphate for substrate for serum phosphatase determinations. *Am. J. Clin. Path.*, 18: 583.
- A14 ANDERSEN, A. C. (1948): (Phosphatase test for the detection of the pasteurizing effect in consumer's milk). *Mitt. Gebiete Lebensm. Hyg.*, 39: 65-70. (Chem. Abstr., 42: 6949).
- A15 APPLEYARD, J. (1948): Effect of alcohols on the hydrolysis of sodium phenolphthalein diphosphate by prostatic extracts. *Biochem. J.*, 42: 596-597.
- A16 ARVY, L. et GABE, M. (1947): Contribution à l'étude cytologique et histo-chimique des formations endocrines rétro-cérébrales de la larve de *Chironornus plumosus* L. *Rev. Can. Biol.*, 6: 777-796.
- A17 ATKINS, P. and WARD, J. L. (1945): The antibacterial effects of analogs of vit. K. *Brit. J. Exptl. Path.*, 26: 120-124.
- A18 ATKINSON, W. B. and ELFTMAN, H. (1946): Effect of steroid sex hormones on distribution of alkaline phosphatase in uterus of mouse. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 62: 148-150.
- A19 — — (1947): Mobilization of alkaline phosphatase in the uterus of the mouse by estrogen. *Endocrinology*, 40: 30-36.
- A20 — and ENGLE, E. T. (1947): Studies on endometrial alkaline phosphatase during the human menstrual cycle and in the hormone-treated monkey. *Endocrinology*, 40: 327-333.
- A21 AXELROD, B. (1947): Phosphatase activity as an index of pasteurization in citrus juices. *The Fruit Products J. & Am. Food Manufacturer*, 26: 132-133.
- A22 — (1948): A new mode of enzymatic phosphate transfer. *J. Biol. Chem.*, 172: 1-14.
- A23 — (1948): A study of the mechanism of "phosphotransferase" activity by use of radioactive phosphorus. *J. Biol. Chem.*, 176: 295-298.

- B1** BACCARI, V. (1945): *Bol. Soc. ital. Biol. sper.*, 20: 397-398. / **B2** id. id. 398-400. / **B3** id. (1946): Scissione della 10storilcolina ad opera della glicerofosfatasi alcalina. id. 22: 48-49. / **B4** id. e AURICCHIO, G. (1946): Importanza dei gruppi aminici liberi per l'azione della fosfatasi acida. id. 49-50. / **B5** id. id. Attivabilita da Mg della fosfatasi alcalina. id. 50-51. / **B6** id. id. Importanza dei gruppi NH₂ per la scissione della fosforilcolina. id. 559-560 / **B7** id. id. (1947): Comportamento della fosfate-mia e della fosfatasemia nella iperglicemia da carico in animali normali e diabetici per allossana. id. 23: 1066-1068. / **B8** id. id. Aumento dell' attivit  fosfatasica del fegato in seguito a carico di glicoso. id. 1168-1169. / **B9** id e FIDANZA, F. (1948): Effetto di diluizione sulla fosfatasi alcalina. id. 24: 113-114. / **B10** id. e ROSA, L. DE (1947): Sulla specificit  della pirofosfatasi alcalina. id. 23: 1065-1066.
- B11** BADDILEY, J., MICHELSON, A. M. and TODD, A. R. (1948): Synthesis of adenosine triphosphate. *Nature*, 161: 761-762.
- B12** BAILEY, K. (1948): The purity of adenosinetriphosphate preparations by enzymic degradation. *Biochem. J.*, 42: 58 P.
- B13** BALINT, P., KOMAROMY, I. y LENNER, M. (1947): (Determination of serum phosphatase). *Orvosok Lapja N peg ssz gy.*, 3: 1233-1234.
- B14** BALLS, A. K., WALDEU, M. K. and THOMPSON, R. R. (1948): A crystalline β amylase from sweet potatoes. *J. Biol. Chem.*, 173: 9-19.
- B15** BAL , J., BANGA, I. and JOSEPOVITS, GY. (1948): Enzymic activity of the aorta. Adenylpyrophosphatase of the aorta. *Z. Vit. Horm. Fermentforschung*, 2: 1-10.
- B16** BANGA, I. (1947): The enzymatic breakdown of ATP on myosin. *Z. Vit. Horm. Fermentforschung*, 1: 301-317. / **B17** id. The enzymatic reactions of dinucleotide and ADP with myosin. *Hung. Acta Physiol.*, 1: 72-81. / **B18** id., GUBA, F. and SZENT-GY RGY, A. (1947): Myosin. *Nature*, 159: 194. / **B19** id. and JOSEPOVITZ, G. (1947): The products of the splitting of ATP by myosin. *Hung. Acta Physiol.*, 1: 67-71.
- B20** BARGER, J. D. (1947): A simplification of the technic for demonstrating alkaline and acid phosphatase in tissues. *Arch. Path.*, 43: 620-623.
- B21** BARRON, E. S. G. and SINGER, T. D. (1945): *J. Biol. Chem.*, 157: 221.
- B22** BARTELMEZ, G. W. and BENSLEY, S. H. (1947): "Acid phosphatase" reactions in peripheral nerves. *Science*, 106: 639-641.
- B23** BARTH, L. G. and JAEGER, L. (1947): The apyrase activity of various protein fractions of the frog's egg. *J. Cell. Comp. Physiol.*, 30: 111-130.
- B24** BATE-SMITH, E. C. and BENDELL, J. R. (1947): Rigor mortis and adenosinetriphosphate. *J. Physiol.*, 106: 177-185.
- B25** BAYLISS, M., GLICK, D. and SIEM, R. A. (1948): Demonstration of phosphatases and lipase in bacteria and true fungi by staining methods and the effect of penicillin on phosphatase activity. *J. Bact.*, 55: 307-316.

- B26** BAYRD, E. D. and HECK, F. J. (1947): Multiple myeloma. A review of eighty-three proved cases. *J. Am. Med. Ass.*, 133: 147-157.
- B27** BELKIN, M. and BUEKER, E. D. (1947): Histochemical phosphatase reaction in mouse sarcomas CR 180 and 37 following administration of bacterial polysaccharide. *Cancer Research*, 7: 725.
- B28** BENSLEY, E. H., WOOD, P. and LANG, D. (1948): Estimation of acid phosphatase of haemolyzed serum by the formaldehyde inactivation technic. *Am. J. Clin. Path.*, 18: 742-744.
- B29** — — MITCHELL, S. and MILNES, B. (1948): Estimation of serum acid phosphatase in the diagnosis of metastasizing carcinoma of the prostate. *Can. Med. Ass. J.*, 58: 261-264.
- B30** BEVELANDER, G. and BENZER, P. (1948): Calcification in marine molluscs. *Biol. Bull.*, 94: 176-183.
- B31** — — and JOHNSON, P. L. (1946): Odontoblasts and dentinogenesis (A histochemical study). *J. Dental Research*, 25: 381-385.
- B32** BODANSKY, O. (1948): The inhibitory effects of DL-alanine, L-glutamic acid, L-lysine, and L-histidine on the activity of intestinal, bone, and kidney phosphatases. *J. Biol. Chem.*, 174: 465-476.
- B33** BODIAN, D. and MELLORS, R. C. (1947): Decrease of phosphocreatine in regenerating neurons. *J. Biol. Chem.*, 167: 655-661.
- B34** BOOTH, R. G. (1948): Some characteristics of the nuclear enzymes of wheat. *Biochem. J.*, 42: 54-55 P.
- B35** BORETTI, G. (1946): *Tumori*, 32: 8.
- B36** BOSSARD, M. (1947): Action des molybdates sur diverses enzymes. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 29: 218-221.
- B37** BOUCHILLOUX, S., DERRIEN, Y., ROCHE, J. et ROGER, M. (1948): Utilisation des courbes de solubilité pour le repérage des fractions protéiques actives dans les préparations enzymatiques. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 30: 417-426.
- B38** — — et TISSIÈRES, A. (1947): Synthèse phosphatasique de la phosphorylcholine et de la phosphorylcolamine *in vitro*. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 29: 955-958.
- B39** BOURNE, G. H. (1948): Alkaline phosphatase in taste buds and nasal mucosa. *Nature*, 161: 445-446.
- B40** BOUTWELL, R., GEYER, R., HALVERSON, A. and HART, E. (1946): *J. Nutrition*, 31: 193.
- B41** BRACHET, J. (1945): La répartition de quelques enzymes (arginase, ribonuclease, phosphatase alcaline) entre le noyau et le cytoplasme de l'oocyte. *Enzymologia*, 11: 336-347.
- B42** — — et JEENER, R. (1946): Phosphatase alcaline des noyaux et vitesse de remplacement du phosphore de l'acide thymonucléique. *Compt. rend. Soc. Biol.*, 140: 1121-1122.
- B43** — — (1948): Recherches sur le rôle de la phosphatase alcaline des noyaux. *Biochim. Biophys. Acta*, 2: 423-430.
- B44** BRAVERMAN, I. and MORGULIS, S. (1948): The inhibition of the adenosine triphosphatase activity of actomyosin by magnesium ions. *J. Gen. Physiol.*, 31: 411-415.
- B45** BROTH-KAHN, R. H. and MIRSKY, I. A. (1948): The hexosemono-

- phosphatase system (glucose-6-phosphatase) of liver. *Arch. Biochem.*, 16: 87-107.
- B46** BROWN, D. and LAWLER, H. C. (1946): The activation of myosin-ATPase by pressure in the presence of calcium. *Fed. Proc.*, 5: 13.
- B47** BUCHTAL, F., DEUTSCH, A., KNAPPEIS, G. G. and MUNCH-PETERSEN, A. (1947): On the effect of adenosine triphosphate on myosin threads. *Acta Physiol. Scand.*, 13: 167-179.
- B48** BUCHWALD, K. W. and HUDSON, L. (1945): The biochemical effects of injections of sex hormones into castrated rats. *Endocrinology*, 37: 301-306.
- B49** BULLARD, R. W. (1946): Alkaline phosphatase and metastatic liver disease. *Surgery*, 19: 379-382.
- B50** BUNTING, H. (1948): Kidney alkaline phosphatase of rats following alloxan induced diabetes and acute hypo and hyperglycemia. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 67: 370-372.
- B51** — (1948): Cytochemical properties of apocrine sweat glands normally present in the human mammary gland. *Anat. Rec.*, 101:
- B52** — WISLOCKI, G. B. and DEMPSEY, E. W. (1948): The chemical histology of human eccrine and apocrine sweat glands. *Anat. Rec.*, 100: 61-78.
- B53** BUÑO, W. y CURI, C. R. (1945): *Ciencia*, 6: 59-61.
- B54** BURGEN, A. S. V. (1947): Urinary excretion of phosphatases in man. *Lancet*, 252: 329-331.
- B55** — and LORCH, J. I. (1947): The action of alloxan and related compounds on alkaline phosphatase. *Biochem. J.*, 41: 223-226.
- B56** BUTCHER, E. O. (1946): Effects of sodium fluoride on hair growth in the rat. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 63: 474-476.
- C1** CANEPA, J. F. TANTURI, C. A., BAY, R. y BANFI, R. F. (1945): Estudio experimental sobre pruebas funcionales del hígado. *Medicina, Buenos Aires*, 6: 356-372.
- C2** CANTAROW, A. and MILLER, L. L. (1948): Nonexcretion of jaundice-serum alkaline phosphatase in bile of normal dogs. *Am. J. Physiol.*, 153: 444-446.
- C3** CANTOR, M. M., TUBA, J. and CAMPSEY, P. A. (1947): Serum phosphatases and alloxan diabetes. *Science*, 105: 476-477.
- C4** CAPPELLATO, M. (1946): Attività fosfatase negli schizomiceti. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 21: 89-91.
- C5** CAPPELLIN, M. (1947): Ricerca istochimica della fosfatasi alcalina renale. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 23: 64.
- C6** — (1947): *Bull. histol. appl. physiol. path. tech. microscop.*, 24: 155-158.
- C7** — (1948): Azione delle fosfatasi ossee sulla osteogenesi in vitro. *Lo Sperimentale*, 99: 133-145.
- C8** CARARNDANTE, G. (1944): *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 19: 158. / **C9** id. (1945): id. 20: 407-409. / **C10** id. id. 409-410.
- C11** CARPENTER, E. D. and WATSON, E. M. (1947): The medicolegal use of the acid phosphatase test for the identification of seminal stains. *Can. J. Med. Tech.*, 9: 1-4.

- C12 CARR, J. L. and FOOTE, F. S. (1944): *Arch Surg.*, 49: 44.
- C13 CARTER, C. E. and GREENSTEIN, J. P. (1946): Studies on enzymatic degradation of nucleic acids. *J. Natl. Cancer Inst.*, 7: 29-45.
- C14 CARTIER, P. (1946): *Compt. rend. Soc. Biol.*, 140: 391-393.
- C15 — et SIMONART, J. (1946): (Reaction of adult bone to implantation of metallic magnesium). *Compt. rend. Soc. Biol.*, 140: 393-395.
- C16 CHANTRENNE, H. (1947): Hétérogénéité des granules cytoplasmiques du foie de souris. *Biochim. Biophys. Acta*, 1: 437-448.
- C17 CHEVILLARD, L. (1946): *Compt. rend. Soc. Biol.*, 140: 955-956.
- C18 CHITRE, R. G. and PAI, M. L. (1948): Excretion of phosphatases. *Indian Med. Gazette*, 83: 29-31.
- C19 CONNORS, W. M. and SCHEER, B. T. (1947): Adenosinetriphosphatase in the sea urchin egg. *J. Cell. Comp. Physiol.*, 30:
- C20 COOK, J. W. and STEERS, A. W. (1947): Detection of fecal matter in food products. I. Investigation of the use of trypsin and alkaline phosphatase activity of feces as a measure of contamination. *J. Ass. Off. Agri. Chem.*, 30: 168-181.
- C21 CORNER, G. W. (1948): Alkaline phosphatase in the ovarian follicle and in the corpus luteum. *Carnegie Inst. Wash. Pub.* 575, 1-8. (Chem. Abstr., 42: 1948.)
- C22 COURTOIS, J. (1947): Recherches sur la phytase. III. Essais de séparation de l'activité glycérophosphatasique et de l'activité phytasique du son de blé. *Biochim. Biophys. Acta*, 1: 270-277. / C23 id. et VALENTINO, A. id. id. IV. L'ingestion de phytase peut-elle favoriser l'absorption des inositolphosphates? *Bull. Soc. Chim. biol.*, 29: 615-620. / C24 id. (1947): id. V. Etude préliminaire de l'hydrolyse des inositolhexaphosphates et glycérophosphates par les grains de Moutarde blanche. id. 944-950. / C25 id. et JOSEPH, G.: id. id. VI. Action de diverses préparations phosphatasiques sur quelques esters phosphoriques de l'inositol. id. 951-955. / C26 id. (1948): id. VII. Action des préparations phosphatasiques purifiées de Moutarde blanche sur divers esters phosphoriques. id. 30: 37-44. / C27 id. et PÉREZ, C., id. id., VIII. Teneur en inositolphosphates et activité phytasique de diverses graines. id. 195-201. / C28 id. et JOSEPH, G. id., id., IX. Recherches sur la structure des acides inositoltriphosphorique et inositoltétraphosphorique obtenus par hydrolyse phytasique partielle de l'acide inositolhexaphosphorique. id. 610-618. / C29 id. (1948): id. X. Action de préparations phosphatasiques purifiées du son de blé sur divers esters phosphoriques. id. 618-631. / C30 id. et PÉREZ, C., id., id. XI. Essais en vue d'obtenir des matières premières dont l'activité phytasique initiale a été artificiellement accrue. id. 631-637.
- C31 — et ANAGNOSTOPOULOS, C. (1948): Action de quelques acides minéraux formateurs de complexes sur les phosphatases. *Compt. rend. Acad. Sci., Paris*, 226: 523-524.
- C32 CRAM, D. M. and ROSSITER, R. J. (1948): Phosphatase of rabbit polymorphonuclear leucocytes. *Biochem. J.*, 43: 21 P.
- C33 CRISTOL, P., PASSONANT, P., BENEZECH, C. et DUTARTE, J. (1945): *Compt. rend. Soc. Biol.*, 139: 312-313. / C34 id., id, 314-315.

- C35** CRUZ, A. DA (1945): L'influence des vitamines d'oxydoréduction sur la glycérophosphatase sanguine. *Arch. portug. Sci. biol.*, 7, Suppl. II: 70-72.
- C36** — (1946): Fonction du cervelet et activité phosphatasique. *Arch. portug. Sci. biol.*, 8, Suppl.: 34-37.
- C37** CUTILLO, F. (1944): *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 19: 175-177.
- D1** DALGAARD, E. and DALGAARD, J. B. (1948): (A histologic and histochemical study of mast cells and their contents of phosphatase). *Ugeskrift for Læger*, 513.
- D2** DALGAARD, J. B. (1947): Serum phosphatase in rats with obstructive jaundice. *Acta Physiol. Scand.*, 13: 310-321.
- D3** — (1948): Phosphatase in cats with obstructive jaundice. *Acta Physiol. Scand.*, 15: 290-303.
- D4** — (1948): Tracer phosphatase determination in tissue sections. *Nature*, 162: 811.
- D5** — (1948): (Leukemia and phosphatase). *Nord. Med.*, 40: 1767.
- D6** — Serum and bile phosphatase in biliary fistula dogs. *Acta Physiol. Scand.*, en prensa.
- D7** — Serum phosphatase after hepatectomy in dogs. *Acta Physiol. Scand.*, en prensa.
- D8** DAS, R. and GIRI, K. V. (1945): Elutriating effect of salts of carboxylic acids on the phosphatase alumina gel. *Science Culture*, 11: 149-150.
- D9** — — and RAO, P. L. M. (1945): A micromethod for the detection of phosphatases by "agar-plate" method. *Science Culture*, 11: 700-701.
- D10** DAVIS, G. K. and HANNAN, H., jr. (1947): Copper metabolism with relation to alkaline blood phosphatase and blood ascorbic acid. *J. Animal Sci.*, 6: 484.
- D11** DEAN, A. L. and WOODARD, H. Q. (1947): The differential diagnosis of tumors of the prostate and adjoining areas of the rectum and bladder by chemical analysis. *J. Urol.*, 57: 172-174.
- D12** DEANE, H. W. (1947): A cytochemical survey of phosphatases in mammalian liver, pancreas and salivary glands. *Am. J. Anat.*, 80: 321-359.
- D13** DELORY, G. E. (1947): Seminal fluid acid phosphatase in sterility. *Brit. Med. J.*, 1: 566-567.
- D14** — (1948): The rate of enzymic hydrolysis of phosphoric esters by prostatic phosphatase. *Biochem. J.*, 43: 14 P.
- D15** DEMPSEY, E. W., BUNTING, H. and WISLOCKI, G. B. (1947): Observations on the chemical cytology of the mammary gland. *Am. J. Anat.*, 81: 309-342.
- D16** — and SINGER, M. (1946): Observation on the chemical cytology of the thyroid gland at different functional stages. *Endocrinology*, 38: 270-295.
- D17** DESRUISSEAUX, G. (1946): *Compt. rend. Soc. Biol.*, 140: 644-646. / **D18** id., id. 646-647.
- D18** DESSAUX, G. (1948): Sur les phosphomonestérases de l'hétopancreas d'*Helix pomatia* L. *Compt. rend. Soc. Biol.*, 142: 337-340. / **D19** Sur les pyrophosphatases de l'hétopancreas d'*Helix*

- pomatia L. id. 516-518.
- D20** DE VRIES, A., MILWINSKY, H. and RUBINOVICI, N. (1947): A note on the regulation of the alkaline serum phosphatase level. *Acta Med. Orientalia*, 6: 156-158.
- D21** DIKSHIT, P. K. and PATWARDHAN, V. N. (1946): Studies in experimental rickets. The changes in the ionic products of calcium phosphates and the serum alkaline phosphatase with the onset, progress and healing of rickets. *Indian J. Med. Research*, 34: 263-272. / **D22** id., id. (1947) id.: The alkaline serum phosphatase in rachitic albino rats. id. 35: 91-99.
- D23** DOGRAMACI, I. (1946): Scurvy. A survey of 241 cases. *New Engl. J. Med.*, 235: 185-189.
- D24** DOUNCE, A. L. ROTHSTEIN, A., BEYER, G. T., MEYER, R. and FREER, R. M. (1948): A detailed procedure for the preparation of highly purified adenosine triphosphate. *J. Biol. Chem.*, 174: 366-370.
- D25** DOYLE, W. L. (1948): Effects of dehydrating agents on phosphatases in the lymphatic nodules of the rabbit appendix. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 69: 43-44.
- D26** DRABKIN, D. L. and MARSH, J. B. (1947): Increased liver phosphatase activity in alloxan diabetic rats. *J. Biol. Chem.*, 171: 455-462.
- D27** DU BOIS, K. F., GEILING, E. M. K., MCBRIDE, A. F. and THOMSON, J. F. (1948): Studies on the intermediary carbohydrate metabolism of aquatic animals. I. The distribution of acid soluble phosphorus and certain enzymes in dolphin tissues. *J. Gen. Physiol.*, 31: 347-359.
- D28** DUFRENOY, J. and PRATT, R. (1948): Cytochemical mechanisms of penicillin action. VII. Effects of activity of alkaline phosphatase. *J. Bact.*, 56: 99-105.
- D29** DUMAZERT, C., LÉVY, M. et MARSZAK, I. (1945): Action de quelques formateurs de complexes métalliques sur diverses phospho-estérases et pyrophosphatases. *Compt. rend. Soc. Biol.*, 139: 99-101. / **D30** id., id. Action des formateurs de complexes métalliques sur la glycolyse sanguine et nature probable du sucre faiblement combiné du sang. id. 219-221.
- E1** EGGERS, L. H. (1947): Investigations on the salivary phosphates and phosphatases. *J. Dental Research*, 26: 203-224.
- E2** EK, B., EULER, H. v. und HAHN, L. (1948): Zur Kenntnis tierischer Phosphatasen. II. Darstellung und Reinigung der Glycerophosphatase aus Darmschleimhaut. *Arkiv Kemi, Mineral. Geol.*, 25 B: 3, 1-6. / **E3** id., id. (Phosphatases of animal origin). id. 26 B: 10, 1-6.
- E4** ELFTMAN, H. L. and COPENHAVER, W. M. (1947): Distribution of phosphatase and glycogen in the amphibian embryo. *Anat. Rec.*, 97: 385.
- E5** ELLIS, G. H., SMITH, S. E., GATES, E. M., LOBB, D. and LARSON, E. J. (1947): Further studies of manganese deficiency in the rabbit. *J. Nutrition*, 34: 21-31.
- E6** EL'TSINA, N. V. (1948): (The adenosinetriphosphatase activity of

- structural proteins. *Biokhimiya*, 13: 351-359. (Chem. Abstr., 42: 8842).
- E7** EMMEL, V. M. (1946): Intracellular distribution of alkaline phosphatase activity following various methods of histologic fixation. *Anat. Rec.*, 95: 159-176.
- E8** — (1946): A cytochemical and quantitative study of the effects of potassium cyanide on alkaline phosphatase activity in the kidney and intestine. *Anat. Rec.*, 96: 423-437.
- E9** ENGBERG, H., ANDERSON, E., SURY, B. and RAFF, J. (1947): The possibility of determining androgen production by measuring the acid phosphatase in semen: Investigations in cryptorchid patients. *J. Endocrinol.*, 5: 42-48.
- E10** ENGELHARDT, V. A. (1946): Adenosinetriphosphatase properties of myosin. *Advances in Enzymology*, 6: 147-191.
- E11** — and SEITS, I. F. (1947): (The nature of the Harden-Young equation for cell-free fermentation). *Biokhimiya*, 12: 250-259.
- E12** ENNOR, A. H. and STOCKEN, L. A. (1948): The preparation of sodium phosphocreatine. *Biochem. J.*, 43: 190.
- E13** ENSIGN, D. C. (1947): Serum phosphatase in osteopetrosis. *J. Lab. Clin. Med.*, 32: 1541-1542.
- E14** EULER, H. V., AHLSTRÖM, L. and HASSELQUIST, H. (1944): *Sv. Kem. Tidskr.*, 56: 239.
- E15** — und FONÓ, A. (1947): Adsorptive reversible Inaktivierung einer tierischen Glycerophosphatase. *Arkiv Kemi, Mineral. Geol.* 25 A: 15, 1-11.
- E16** — — (1948): Das Enzymsystem der phosphatabspaltung aus Ribonucleinsäure. I. Ueber die Einheitlichkeit der alkalischen Darmphosphatase. *Arkiv Kemi, Mineral. Geol.* 25 A: 22, 1-12. / E17 id., id. II. Ueber Ribonucleo-Phosphatase und Ribonucleinase. id. 24, 1-12.
- E18** — und HAHN, L. (1947): Aktivierung einer alkalischen Phosphatase. *Experientia*, 3: 412-414.
- E19** — — und SALUSTE, F. (1946): Zur Kenntnis tierischer Phosphatasen. I. *Arkiv Kemi, Mineral. Geol.* 24 A: 5, 1-15.
- E20** — et SOLODKOWSKA, W. (1947): Décomposition et oxydoréduction des acides nucléiques par les systèmes enzymatiques des sarcomes de Jensen. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 29: 382-390.
- S1** FISCHER, C. J. and GREER, R. O. (1948): Studies on activation of purified alkaline phosphatase. *Arch. Biochem.*, 16: 199-219.
- F2** FISHER, I. and GLICK, D. (1947): Histochemistry. XIX. Localization of alkaline phosphatase in normal and pathological human skin. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 66: 14-18.
- F3** FLEMING, R. F. and PECZENIK, O. (1948): Alkaline phosphatase and tumor inhibition. *Nature*, 162: 338-339.
- F4** FLEURY, P. et COURTOIS, J. (1947): Recherches sur la phytase. II. Cinétiques comparées de l'hydrolyse du glycérophosphate et de l'inositohexaphosphate par le son de blé. *Biochim. Biophys. Acta*, 1: 256-269.
- F5** FLEXNER, J. B. and FLEXNER, L. B. (1948): Biochemical and physiological differentiation during morphogenesis. VII. Adenyl-

- pyrophosphatase and acid phosphatase activities in the developing cerebral cortex and liver of the fetal guinea pig. *J. Cell. Comp. Physiol.*, 31: 311-320.
- F6** FLINK, E. B. (1948): Calcium, phosphorus and phosphatase as aids in the diagnosis of bone lesions. *Radiology*, 50: 72-82.
- F7** FLOCK, E. V. and BOLLMAN, J. L. (1948): Alkaline phosphatase in the intestinal lymph of the rat. *J. Biol. Chem.*, 175: 439-449.
- F8** FOLLEY, S. J. and GREENBAUM, A. L. (1947): Changes in the arginase and alkaline phosphatase contents of the mammary gland and liver of the rat during pregnancy, lactation and mammary involution. *Biochem. J.*, 41: 261-269.
- F9** — and WATSON, S. C. (1948): A high-speed tissue homogenizer. *Biochem. J.*, 42: 204-206.
- F10** FRANKLIN, M., POPPER, H., STEIGMANN, F. and KOZOLL, D. D. (1948): Relation between structural and functional alterations of the liver. *J. Lab. Clin. Med.*, 33: 435-447.
- G1** GAD, I. (1946): Investigations of the phosphatase activity in serum and organs after ligation of the common duct in dog. *Acta Physiol. Scand.*, 11: 151-159.
- G2** GATTI-FARINA, M. (1947): *Athena*, 13: 14-18.
- G3** GENEST, P. et BERNARD, R. (1946): Influence des sulfamidés sur l'activité de la phosphatase alcaline du plasma chez la poule. *Rev. Can. Biol.*, 5: 586-601.
- G4** GILTREAS, F. W. (1947): Report on tests for pasteurization of dairy products. The phosphatase tests in the examination of hard cheese. *J. Ass. Off. Agri. Chem.* 30: 422-430.
- G5** GILLIS, M. B., NORRIS, L. C. and HEUSER, G. F. (1948): The utilization by the chick of phosphorus from different sources. *J. Nutrition*, 35: 195-207.
- G6** GILMOUR, D. (1948): Myosin and adenylypyrophosphatase in insect muscle. *J. Biol. Chem.*, 175: 477-478.
- G7** GLANZMANN, E., MEIER, K. und WALTHARD, B. (1946): *Z. Vitaminforsch.*, 17: 159-206.
- G8** GOMORI, G. (1946): The study of enzymes in tissue sections. *Am. J. Clin. Path.*, 16: 347-352.
- G9** — (1946): Buffers in the range of pH 6.5 to 9.6. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 62: 33-34.
- G10** GONZÁLEZ-ODDONE, M. V. (1946): Studies of the thoracic duct lymph in experimental liver injury in dogs. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 63: 540-542.
- G11** GOTTSCHALK, R. G. (1948): Microdetermination of acid phosphatase. A study of the reaction of King and Armstrong. *Biochim. Biophys. Acta*, 2: 582-589.
- G12** GOUDSMIT, J. and JONG, S. DE (1946): (Does aneurine pyrophosphate (cocarboxylase) occur in the urine?). *Nederland. Tijdschr. Geneeskunde*, 90: 617.
- G13** GOUNELLE, H. et MARCHÉ, J. (1946): Le dosage des phosphatases et du phosphore minéral sérique dans les ictères. Données complémentaires. *Compt. rend. Soc. Biol.* 140: 781-783.
- G14** GRANGER, R. et BESOLES, H. (1945-46): Le système phospho-

- monoestérasique de la capsule surrénale. *Trav. Soc. Pharm. Montpellier*, 5: 45-47.
- G15** — et FRAUX, J. (1945-46): Action des amino-alcools naturels sur la phosphatase alcaline. *Trav. Soc. Pharm. Montpellier*, 5: 48-49.
- G16** — — (1947): L'activation de la phosphomonostérase alcaline par les N-dérivés de l'aininoéthanol. *Trav. Soc. Pharm. Montpellier*, 6: 93-96.
- G17** GRANER, H. (1947): Der Adenosinetriphosphorsäuregehalt des Herzmuskels unter normalen, anoxämischen und hypocalcämischen Bedingungen. *Helv. Med. Acta*, 14: 394-399.
- G18** GREENSTEIN, J. P., CARTER, C. L. and CHALKEY, H. W. (1946): The enzymatic desamination, dephosphorylation and degradation of nucleic acids to dialyzable substances. *Arch. Biochem.*, 11: 307-318. / **G19** id., id. (1947): Enzymatic degradation of ribonucleic and desoxyribonucleic acids with and addendum on the effect of nucleates on the heat stability of proteins. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 12: 64-94. / **G20** id., id. and LEUTARDT, F. M. (1946): Enzymatic desamination and dephosphorylation of ribonucleic and desoxyribonucleic acids. *J. Natl. Cancer Inst.*, 7: 9-27.
- G21** — — and LEUTHARDT, F. M. (1946): Activity of phosphatases in fresh and dialyzed extracts of normal mouse liver and of mouse hepatoma. *J. Natl. Cancer Inst.*, 7: 47-49.
- G22** — and LEUTHARDT, M. (1946): Enzymic activity in primary and trasplanted rat hepatoma. *J. Natl. Gancer Inst.*, 6: 211-217.
- G23** GREEP, R. O., FISCHER, C. J. and MORSE, A. (1947): Histochemical demonstration of alkaline phosphatase in decalcified dental and osseous tissues. *Science*, 105 :666.
- G24** — — — (1948): Alkaline phosphatase in odontogenesis and osteogenesis and its histochemical demonstration after demineralization. *J. Am. Dental Ass.*, 36: 427-442.
- G25** GROS, F. et MACHEBOEUF, M. (1947): *Compt. rend. Acad. Sci., Paris*. 224: 858-860. / **G26** id., id. 1736-1738.
- G27** GUITTONNEAU, G., CHEVALIER, R. et JARROUSE, H. (1944): *Compt. rend. Acad. Sci., Paris*, 218: 1006-1008.
- G28** GUTMAN, A. B. (1947): Tumors of the skeletal system: medical aspects. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 23: 512-518.
- H1** HALSE, K. (1948): Investigations on serum phosphatase in dairy cows during hypomagnesemia. *Skand. Vet. Tidskr.*, 38: 567-579.
- H2** HANAHAN, D. J. (1947): A new phospholipide-splitting enzyme specific for the ester linkage between the nitrogenous base and the phosphoric acid grouping. *J. Biol. Chem.*, 169: 699-705.
- H3** HANSEN, P. F. (1946): Determination of "acid" prostatic phosphatase as a new method for medicolegal demonstration of sperm spots. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, 23: 187-214.
- H4** — and JENSEN, T. (1946): "Acid" phosphatase content of the prostate secretion as indicator for the functional capacity of the gland in acute and chronic prostatitis. *Acta Dermatovenereol.*, 27: 13-30.

- H5 HANSSON, E., SOLBERG, P. and SJÖSTRÖM, G. (1946): (Manufacturing of phosphatase concentrate from milk and some experiments on the effect of dilution on the phosphatase test). *Svenska Mejeritidn.*, 38: 191-196.
- H6 HARRISON, A. P., RODERUCK, C., LESHER, M., KAUCHER, M., MOYER, E. Z. LAMECK, W. and BEACH, E. F. (1948): Nutritional status of children. VIII. Blood serum alkaline phosphatase. *J. Am. Dietet. Ass.*, 24: 503-509.
- H7 HEINZEN, B. (1947): Acid phosphatase activity in transected sciatic nerves. *Anal. Rec.*, 98: 193-207.
- H8 HELFERICH, B. und STETTER, H. (1947): (Potato phosphatase). *Ann.*, 558: 234-241.
- H9 — — (1947): Ueber die Hemmung der Kartoffelphosphatase durch Phosphat- und Arsenat Ionen. *Naturwiss.*, 34: 278-279.
- H10 HERRMANN, H. and HARTMAN, W. (1948): Enzymic liberation of inorganic phosphate from adenosinetriphosphate by tissues of *Molgula manhattensis*. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 68: 346-384.
- H11 — and NICHOLAS, J. S. (1948): Enzymic liberation of inorganic phosphate from adenosinetriphosphate in developing rat muscle. *J. Exptl. Zool.*, 107: 177-181.
- H12 HETRICK, J. H. and TRACY, P. H. (1948): A solution for time and temperature relationships for inactivating the phosphatase enzyme in milk. *J. Dairy Sci.*, 31: 706.
- H13 HIBBS, J. W., KRAUSS, W. E., MONROE, C. F. and POUNDEN, W. D. (1945): A report on the occurrence of rickets in calves under farm conditions. *Ohio Agri. Exptl. Sta. Bull.*, 30: 3-8.
- H14 — — POUNDEN, W. D., MONROE, C. F. and SUTTON, T. S. (1946): Milk fever in dairy cows. II. The effect of vitamin D in some of the blood changes in normal and milk fever cows at parturition. *J. Dairy Sci.*, 29: 767-781.
- H15 HICKS, S. P. (1946): Brain repair. I. Phospholipide-splitting enzymes of brain fagocytes. *Arch. Path.*, 42: 564-571.
- H16 HOCH, H., MARRACK, J. R., RUSE, R. H. and HOCH, R. (1948): Composition of the blood of women during pregnancy and after delivery. *J. Obstet. Gynaecol. Brit. Empire*, 55: 1-16.
- H17 HOFF-JØRGENSEN, E. (1946): The effect of phytic acid on the absorption of calcium and phosphorus. I. *Biochem. J.*, 40: 189. / H18 id., ANDERSEN, O., BEGRUP, H. and NIELSEN, G. (1946): id. 2. In infants. id. 453-454. / H19 id. and NIELSEN, G. (1946): id. 3. In children. id. 555-557.
- H20 — (1947): Yeast and rickets. *Nature*, 159: 99-100.
- H21 HOFFMANN-OSTENHOF, O., MOSER, H. und PUTZ, E. (1948): Eine im alkalischen wirksame Monophosphoesterase aus Hefe. *Experientia*, 4: 352.
- H21 bis HOFFMEYER, J., JALLING, O. and SCHNHEYDER, F. (1946): Studies on serum phosphatase activity in relation to experimental biliary obstruction in rabbits. II. *Acta Physiol. Scand.*, 11: 160-167.
- H22 HORWITZ, W. (1947): Report on pasteurization test for soft cheeses. *J. Ass. Off. Agri. Chem.*, 30: 430-436.

- H23** HOVENANIAN, M. S. and DEMING, C. L. (1948): The heterologous growth of cancer of the human prostate. *Surg. Gyn. Obs.*, 86: 29-35.
- H24** HUDSON, P. B., BRENDLER, H. and SCOTT, W. W. (1947): A simple method for the determination of serum acid phosphatase. *J. Urol.*, 58: 89-92.
- H25** HUGGINS, C. and RUSSELL, P. S. (1946): Quantitative effects of hypophysectomy on testes and prostate of dogs. *Endocrinology*, 39: 1-7.
- H26** —, SUNG TING YU and JONES, R., jr. (1947): Inhibitory effects of ethyl carbamate on prostatic cancer. *Science*, 106: 147-148.
- H27** HUMMEL, J. P. (1948): Oxidative phosphorylation processes in nutritional muscular dystrophy. *J. Biol. Chem.*, 172: 421-430.
- H28** HUMPHREY, G. F.: The adenosinetriphosphatase activity of myosins from marine animals. *Physiol. Comp. Oecol.*, en prensa.
- H29** HUTCHINSON, J. M. and BOOTH, R. G. (1946): Drying of wheat. IV. Phosphatase activity as an index of heat damage in cereals. *J. Soc. Chem. Ind.*, 65: 235-237.
- I1** IBSEN, B. (1945): *Acta Jutlandica*, 17, Suppl. 119.
- I2** INGELMAN, B. and MALMGREN, H. (1947): Enzymatic breakdown of polymetaphosphates. *Acta Chem. Scand.*, 1: 422-432. / **I3** id. id. (1948): id. II. id. 2: 365-380.
- I4** IVANOV, I. I. (1946): Adenosinetriphosphatase in mammalian spermatozoa. *Nature*, 158: 624.
- I5** — KASAVINA, B. S. and PEKHTEREVA, S. I. (1948): (The adenosinetriphosphatase activity of malignant tumor proteins). *Biokhimiya*, 13: 310-314.
- J1** JACOBY, F. (1947): Use of the phosphatase reaction in a method of demonstrating bile capillaries in rats. *J. Physiol.*, 106: 33P.
- J2** JEENER, R. (1946): Sur les liens de la phosphatase alcaline avec les nucléoprotéides du noyau cellulaire et des granules cytoplasmiques. *Experientia*, 2: 458-459.
- J3** — (1947): Cytochemical effects of oestradiol. *Nature*, 159: 578.
- J4** — (1948): Acides nucléiques et phosphatases au cours de phénomènes de croissance provoqués par l'oestradiol et la prolactine. *Biochim. Biophys. Acta*, 2: 439-453.
- J5** JOHNSON, P. L. and BEVELANDER, G. (1946): Glycogen and phosphatase in the developing hair. *Anat. Rec.*, 95: 193-197.
- J6** — — (1947) The localization of alkaline phosphatase and glycogen in the developing down feather. *Anat. Rec.*, 98: 147-157.
- J7** JØRGENSEN, G. (1944): Studies on serum phosphatase and serum phosphorus in normal rabbits and the influence of starvation on these values. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, 21: 882-889.
- K1** KALCKAR, H. M. (1944): Adenylpyrophosphatase and myokinase. *J. Biol. Chem.*, 153: 355.
- K2** — (1947): Differential spectrophotometry of purine compounds by means of specific enzymes. II. The determination of adenosine compounds. *J. Biol. Chem.*, 167: 455-459. / **K3** id. id. III. Studies of the enzymes of purine metabolism. id. 461-475.
- K4** — and LOWRY, O. H. (1947): The relationship between traumatic

- shock and the release of adenylic acid compounds. *Am. J. Physiol.*, 149: 340-345.
- K5 KEILIN, D. and HARTREE, E. F. (1948): The use of glucose oxidase (Notatin) for the determination of glucose in biological material and for the study of glucose-producing systems by manometric methods. *Biochem. J.*, 42: 230-238.
- K6 KERPPOLA, W. (1948): Function of purified alkaline phosphatase and thymonucleic acid as its activator. *Acta Med. Scand.*, 130, Suppl. 206: 412-415.
- K7 KIELLEY, W. W. and MEYERHOF, O. (1948): Studies on adenosinetriphosphatase of muscle. II. A new magnesium-activated adenosinetriphosphatase. *J. Biol. Chem.*, 176: 591-601.
- K8 KIMURA, T. E. and DuBOIS, K. P. (1947): Inhibition of the enzymatic hydrolysis of ATP by certain cardiac drugs. *Science*, 106: 370-371.
- K9 KING, E. J. and DELORY, G. E. (1948): Acid and alkaline phosphatases in their relation to malignant disease. *Post Graduate Med. J.*, June, 1-8.
- K10 KJRK, E. (1948): The acid phosphatase concentration of the prostatic fluid in young, middle-aged, and old individuals. *J. Gerontol.*, 3: 98-104.
- K11 KOCHAKIAN, C. D. (1947): Effect of estrogens on the body and organ weights and the arginase and alkaline and acid phosphatases of the liver and kidney of castrated male mice. *Am. J. Physiol.*, 151: 126-129.
- K12 — (1948): Histochemical study of alkaline phosphatase of the kidney of the castrated mouse after stimulation with various androgens. *Am. J. Physiol.*, 152: 257-262.
- K13 — and BARTLETT, M. N. (1948): The effect of crystalline adrenal cortical steroids, DL-tiroxine, and epinephrine on the alkaline and acid phosphatases and arginase of the liver and kidney of the normal adult rat. *J. Biol. Chem.*, 176: 243-247.
- K14 — — and GONGORA, J. (1948): Effect of castration and androgens on body and organ weights, and the arginase and phosphatases of kidney and liver of the male Syrian hamster. *Am. J. Physiol.*, 153: 210-214.
- K15 — — and MOE, J. (1948): Effect of high protein and high carbohydrate diets on the arginase and phosphatases of the liver and kidney of the normal and adrenalectomized rat. *Am. J. Physiol.*, 154: 489-494.
- K16 — and DONTIGNY, P. (1948): Enzyme studies on the "endocrine kidney". *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 67: 61-62.
- K17 KORNBERG, A. (1948): Nucleotide pyrophosphatase and triphosphopyridine nucleotide structure. *J. Biol. Chem.*, 174: 1051-1052.
- K18 — and LINDBERG, O. (1948): Diphosphopyridine nucleotide pyrophosphatase. *J. Biol. Chem.*, 176: 665-677.
- K19 KOSIKOWSKY, F. V. and DAHLBERG, A. C. (1948): The elimination of interfering substances in the Kay-Graham phosphatase test when used for hard-ripened cheese. *J. Dairy Sci.*, 31: 561-567.
- K20 KRISTIAN, P. S. (1948): The preparation of apyrase from potato. *Arch. Biochem.*, 16: 474-476.

- K21** KROON, D. B., NEUMANN, H. and VEERKAMP, T. A. (1948): Micro phosphatase determination in 0.01 ml. tissue extract or blood serum. *Biochim. Biophys. Acta*, 2, 184-189.
- K22** KRUGELIS, E. J. (1947): Alkaline phosphatase activity in oöcytes of various marine invertebrates. *Biol. Bull.*, 93: 209P. / **K23** id. Alkaline phosphatase activity in developmental stages of *Arbacia*. id. id. / **K24** id. Alkaline phosphatase activity in early development of amphibians. id. 215-216P.
- K25** KUGLER, O. E. and BENNETT, E. H. (1947): Histochemical localization of acid phosphatase in germinating maize kernels. *Stain. Tech.*, 22: 9-15.
- K26** — and BIRKNER, M. L. (1948): Histochemical observations of alkaline phosphatases in the integument, gastrolith sac, digestive gland, and nephridium of the cray fish. *Physiol. Zoöl.*, 21: 105-111.
- L1** LANDOLT, R. F. (1947): Beiträge zur Klinik der Athyreosen und Hypothyreosen im Kindesalter. Hämatologische Beobachtungen, Serumeisen—, Cholesterin— und Phosphatasestudien. *Helv. Paed. Acta*, 2: 469-486.
- L2** LARRALDE, J. y PONZ, F.: Sobre la inhibición de la fosfatasa alcalina por el aloxano. *R. esp. Fisiol.*, en prensa.
- L3** LASSEK, A. M. (1947): The stability of so-called axonal acid phosphatase as determined by experiments in its "stainability". *Stain. Tech.*, 22: 133-138.
- L4** LECOQ, R. (1947): *Compt. rend. Acad. Sci., Paris*, 224: 421-423.
- L5** LÉVY, M., SAPIR, M., MIGNON, S. et HOFFNER, B. (1947): Des critères de l'action de la vitamine D. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 29: 1007-1021.
- L6** LI, C. H., KALMAN, C. and EVANS, H. M. (1947): The effect of the hypophyseal growth hormone on the alkaline phosphatase of rat plasma. *J. Biol. Chem.*, 169: 625-629.
- L7** LIBET, B. (1947): Localization of adenosinetriphosphatase (ATPase) in the giant nerve fiber of the squid. *Biol. Bull.*, 93: 219-220P. / **L8** id. (1948): Adenosinetriphosphatase (ATPase) in nerve. *Fed. Proc.*, 7.
- L9** LICHTENSTEIN, L. and JAFFÉ, H. L. (1947): Multiple myeloma: A survey based on thirty-five cases, eighteen of which came to autopsy. *Arch. Path.*, 44: 207-246.
- L10** LIPMANN, F. (1946): Acetyl phosphate. *Advances in Enzymology*, 6: 231-267.
- L11** LÖFGREN, T. (1945): The action of phosphatase on casein. *Svensk. Kem. Tid.*, 57: 95-101.
- L12** LORCH, I. J. (1947): Note on the cytological localization of alkaline phosphatase. *Quart. J. Micr. Sci.*, 88: 159-161.
- L13** — (1947): Localization of alkaline phosphatase in mammalian bones. *Quart. J. Micr. Sci.*, 88: 367-381.
- L14** LUNDQUIST, F. (1945): Forensic identification of sperm and sperm stains. *Nord. Med.*, 28: 2131-2132.
- L15** — (1947): Studies on the biochemistry of human semen. The natural substrate of prostatic phosphatase. *Acta Physiol. Scand.*,

- 13: 322-333. / L16 id. id. II. Some properties of prostatic phosphatase. id. 14: 263-275.
- L17** — (1948): Expérience sur la réaction de la phosphatase pour le diagnostic des taches de sperme. *Acta Med. Leg. Socialis*, 1: 1-5.
- M1** MACLAGAN, N. F. (1947): Liver function tests in the diagnosis of jaundice. A review of 200 cases. *Brit. Med. J.*, 197-200.
- M2** MADSEN, L. L. (1947): Some observations on beef cattle affected with generalized edema or anasarca due to vitamin A deficiency. *J. Nutrit.*, 34:
- M3** MAHONEY, N., DRAYCOTT, B. A. and ROBERTSON, H. (1947): The quantitative determination of the serum phosphatase activity. *Can. J. Med. Tech.*, 9: 107-118.
- M4** MAJUMDAR, B. N and RAY, S. N. (1946): Fluorine intoxication of cattle in India. III. Effect of fluorosis on the composition of blood. *Indian. J. Vet. Sci.*, 16: 113-121.
- M5** MANDEL, P., CLAVERT, J. et MANDEL, L. (1948) (Action of folliculin on the phosphatases of serum and bone of pigeon): *Compt. rend. Soc. Biol.*, 142: 244-246.
- M6** MARSH, J. B. and DRABKIN, D. L. (1947): Kidney phosphatase in alimentary hyperglycemia and phlorhizin glycosuria; a dynamic mechanism for renal treshold for glucose. *J. Biol. Chem.*, 168: 61-73.
- M7** MASSART, L. et VANDENDRIESSCHE, L. (1945): La phosphatase du lait, un métallo-protéide. *Enzymologia*, 11: 261-265.
- M8** MAZIA, D., BLUMENTHAL, G. and BENSON, E. (1948): The activity and distribution of desoxyribonuclease and phosphatases in the early development of *Arbacia punctulata*. *Biol. Bull.*, 95: 250-251.
- M9** MEER, P. v. d. (1946): The phosphatase content of the serum in jaundice. *Acta Med. Scand.*, 126: 265-272.
- M10** MEISTER, A. (1947): Adenosinetriphosphatase activity of human serum. *Science*, 106: 167-168. / M11 id. (1948): Dephosphorylation of adenosinetriphosphate by normal and pathological human sera. *J. Clin. Invest.*, 27: 263-271.
- M12** MELLORS, R. C. and SUGIURA, K. (1948): Alkaline phosphatase activity and basophilia in hepatic cells following administration of butter yellow to rats. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 67: 242-246.
- M13** MEYERHOF, O. (1945): The origin of the reaction of Harden and Young in cell-free alcoholic fermentation. *J. Biol. Chem.*, 157: 105-119.
- M14** — and WILSON, G. R. (1947): The rate of the turnover of hexose diphosphate in brain preparations. *Arch. Biochem.*, 14: 71-82.
- M15** — — (1948): Studies on glycolysis of brain preparations. IV. *Arch. Biochem.*, 17: 153-169.
- M16** MILLER, L. L. (1948): Changes in rat liver enzyme activity with acute inanition. Relation of loss of enzyme activity to liver protein loss. *J. Biol. Chem.*, 172: 113-121.
- M17** MILLER, Z. B., WALDMAN, J. and MCLEAN, F. C. (1948): Failure of sulphanilamide to inhibit calcification of bone. *Nature*, 161: 273-274.
- M18** MOLLGAARD, H., LORENZEN, K., HANSEN, I. G. and CHRISTENSEN,

- P. E. (1946): On phytic acid, its importance in metabolism and its enzymic cleavage in bread supplemented with calcium. *Biochem. J.*, 40: 589-603.
- M19 MOMMAERTS, W. F. H. M. (1948): The reaction between actomyosin and adenosine triphosphate. *J. Gen. Physiol.*, 31: 361-375.
- M20 — and SERAJDARIAN, K. (1947): A study of the adenosinetriphosphatase activity of myosin and actomyosin. *J. Gen. Physiol.*, 30: 401-422.
- M21 MONCHE, J., JIMÉNEZ-VARGAS, J. and SOLS, A. (1947): Action of hydrocyanic acid and its two tautomeric forms on phosphomonoesterases. *R. esp. Fisiol.*, 3: 289-294.
- M22 MONTAGNA, W. and NOBACK, C. R. (1947): Acid phosphatase and lipides in the mast cells of the rat. *Science*, 106: 19.
- M23 — (1948): Localization of lipids and other chemical substances in the mast cells of man and laboratory mammals. *Anat. Rec.*, 100: 535-546.
- M24 — and PARKS, H. F. (1948): A histochemical study of the glands of the anal sac of the dog. *Anat. Rec.*, 100: 297-318.
- M25 MONTALENTI, G. e NICOLA, M. d. (1948): Comportamento delle fosfatasi alcaline all'azione di alcuni veleni carioclasici. *Experientia*, 4: 314-315.
- M26 — (1948): Distribuzione di fosfatasi alcaline in gonadi di crostacei isopodi in rapporto al ciclo degli acidi nucleici. *Experientia*, 4: 315-317.
- M27 MOOG, F. (1946): The separation of inert yolk from homogenates of frog's eggs and alkaline phosphomonoesterase activity in yolk free preparations. *Anat. Rec.*, 96: 567P.
- M28 — (1947): Adenylpyrophosphatase in brain, liver, heart, and muscle of chick embryos and hatched chicks. *J. Exptl. Zool.*, 105: 209-220.
- M29 MOOG, F. and STEINBACH, H. B. (1945): Adenylpyrophosphatase in chick embryos. *J. Cell. Comp. Physiol.*, 25: 133-144.
- M30 MOREL, A., JOSSEMAND, A., ESELME, J. et CHENEVON, P. (1947): Effet comparatif en milieu alcalin du fer bivalent et du fer trivalent sur l'activité d'un extrait phosphomonoestérasique provenant d'un épithélioma de l'utérus du rat. *Ann. Inst. Pasteur*, 73: 688-690.
- M31 MORRIS, H. J., WEAST, C. A. and LINEWEAVER, H. (1946): Seasonal variation in the enzyme content of eleven varieties of carrots. *Botan. Gaz.*, 107: 362-372.
- M32 MORSE, A. and GRËEP, R. O. (1947): Alkaline glycerophosphatase in the developing teeth of the rat: its localization and activity characteristics as influenced by pH of the substrate and length of incubation time. *Anat. Rec.*, 99: 379-396.
- M33 MURNAGHAN, M. (1946): Blood levels of calcium, inorganic phosphorus, and alkaline phosphatase in relation to social position and tuberculosis infection. *Irish J. Med. Sci.*, 21-32.
- N1 NAGANNA, B. and NARAYANA MENON, V. K. (1948): Erythrocyte pyrophosphatase in health and disease. I. Properties of the enzyme. *J. Biol Chem.*, 174: 501-522.

- N2** NEUMANN, H. (1948): Some new substrates for determination of phosphatase. *Experientia*, 4: 75-76.
- N3** NICKERSON, W. J., KRUGELIS, E. J. and ANDRESEN, N. (1948): Localization of alkaline phosphatase in yeast. *Nature*, 162: 192-193.
- N4** NOBACK, C. R. and MONTAGNA, W. (1946): Some histochemical aspects of the mast cell with special reference to alkaline phosphatase and cytochrome oxidase. *Anat. Rec.*, 96: 279-287.
- N5** — — (1947): Histochemical studies of the basophilia, lipase and phosphatases in the mammalian pancreas and salivary glands. *Am. J. Anat.*, 81: 343-368.
- O1** OPPENHEIMER, M. J. and FLOCK, E. V. (1947): Alkaline phosphatase levels in plasma and liver following partial hepatectomy. *Am. J. Physiol.*, 149: 415-421.
- P1** PAGET, M. et VITTO, C. (1946): Sur le système phosphomonoestérasiq ue acide des hématies humaines et sur sa sensibilité à l'ac tion du paraaminophénylsulfamide. *Compt. rend. Acad. Sci., Paris*, 221: 594-595.
- P2** — — (1946): L'activité phosphatasique alcaline du sérum, sa dé termination, sa valeur à l'état normal. *R. Mal. Foie*,
- P3** — — (1946): Recherches sur le système phosphomonoestérasiq ue chez *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus albus*. *Compt. rend. Acad. Sci., Paris*, 223: 216-218. / **P4** id. id. (1947): Sur le système phosphomonoestérasiq ue des bacilles ty phiques et paratyphiques. id. 224: 864-866. / **P5** id. id.: Sur la répartition des phosphomonoestérases isodynames chez les principales *Salmonelles*. id. 1593-1594.
- P6** PALLADIN, A. and KHAIKINA, B.: Communication to the XVII In ternational Physiological Congress, Oxford, 1947.
- P7** PATWARDHAN, V. N. and RANGANADHAN, S. (1947): Alkaline phos phatase in erythrocytes. *Current Sci.*, 16: 59-60.
- P8** PELOSIO, C. e FIORE, A. (1948): La fosfatasi alcalina del siero dopo somministrazione di sostanze farmaco dinamiche. *Arch. Sci. Med. T.*, 85: 199-212.
- P9** PENNOIT DE COOMAN, E. et VAN GREMBERGEN, G. (1947): Aanun llend onderzoek over de phosphatasen bij de Platelminthen. *Natuurwet. T.*, 29: 9-12.
- P10** PETTENGILL, O. and COPELAND, D. E. (1948): Alkaline phosphatase activity in the chloride cell of *Fundulus heteroclitus* and its relation to osmotic work. *J. Exptl. Zool.*, 108: 235-241.
- F11** PINCUS, J. B., GITTLEMAN, I. F. and KRAMER, B. (1947): Juvenile osteopetrosis. Metabolic studies in two cases and further obser vations on the composition of the bones in this disease. *Am. J. Dis. Children*, 73: 458-472.
- P12** PLUMEL, M. (1948): Recherches sur les phosphodiéstérases du sérum. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 30: 55-61.
- P13** — (1948): Tampón au cacodylate de sodium. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 30: 129-130.
- P14** POLIS, B. D. and MEYERHOF, O. (1946): Partial separation of ade nosinetriphosphatase from myosin. *J. Biol. Chem.*, 163: 339-340.

- P15 — — (1947): Adenosinetriphosphatase in muscle. I. Concentration of the enzyme on myosin. *J. Biol. Chem.*, 169: 389-401.
- P16 PONZ, F. (1947): Fosfatasas digestivas en los anfibios. 2.^a comunicación: hígado, bilis páncreas. *R. esp. Fisiol.*, 3: 311-315.
- P17 — (1948): Secreción intestinal de fosfatasas en la rana. *R. esp. Fisiol.*, 4:
- P18 POTTER, V. R. and LIEBL, G., jr. (1945): Biocatalysis in cancer tissue. V. Adenosinetriphosphatase. *Cancer Res.*, 5: 18.
- P19 — SCHNEIDER, W. C. and LIEBL, G., jr. (1945): Enzyme changes during growth and differentiation in the tissues of the newborn rat. *Cancer Res.*, 5: 21-24.
- P20 POVOLOTSKAYA, K. L. and SKOROBOGATOVA, E. P. (1947): (Vitamin and enzymic properties of the mycelium of *Penicillium*), *Biokhimiya*, 12: 268-276.
- R1 RABINOVITCH, M., JUNQUEIRA, L. C. V. and MENDES, F. T. (1948): Cytochemical demonstration of "acid" phosphatase in bone marrow smears. *Science*, 107: 322-323.
- R2 RAPAPORT, S. (1946): Increased serum phosphatase and hyperprothrombinemia in infections hepatitis of children. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 62: 203-207.
- R3 — CLARK, M. and SYLLM, I. (1947): Postacidotic state of infantile diarrhea; symptoms and chemical data. Postacidotic hypocalcemia and associated decreases in levels of potassium, phosphorus, and phosphatase in the plasma. *Am. J. Dis. Children*, 73: 391-441.
- R4 RASMUSSEN, P. S. (1945). *Nord. Med.*, 28: 2523.
- R5 REID, J. T. (1948): Effects of certain factors upon the level of the plasma phosphatases of breeding bulls. *Am. J. Physiol.*, 152: 280-285.
- R6 — WARD, G. M. and SALSBURY, R. L. (1948): Acid and alkaline phosphatase levels in consecutive semen ejaculates from bulls. *Am. J. Physiol.*, 153: 235-241.
- F7 REIFENSTEIN, E. C., jr. and ALBRIGHT, F. (1948): The metabolic effects of steroid hormones in osteoporosis. *J. Clin. Invest.*, 27: 24-56.
- R8 REINER, J. M. (1947). Kinetics of multiple enzyme inhibition. *J. Gen. Physiol.*, 30: 367-374.
- R9 REINHART, F. E. (1947): The effect of neutron radiation on serum alkaline phosphatase activity. *Neutron Effects, Baltimore*, 66-73.
- R10 REZEK, A. (1946): Ueber die Lecithasewirkung des Hepatopankreas Saftes der Weinbergschnecke (*Helix pomatia*). Gleichzeitig ein Beitrag zur Kenntnis der fermentativen Zerlegung des Lecithins. *Enzymologia*, 12: 59-80.
- R11 — (1947): Recherches sur les phosphatases chez les mollusques gastéropodes du genre *Helix* (*Helix pomatia*). *Archiv. Kem.*, 19: 48-59.
- R12 RHEINGOLD, J. J. and WISLOCKI, G. B. (1948): Histochemical methods applied to hematology. *Blood*, 3: 641-655.
- R13 RIISFELDT, O. (1946): Acid phosphatase employed as a new method

- of demonstrating seminal spots in forensic medicine. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, Suppl. 58: 1-80.
- R14 ROBERTS, E. and CARRUTHERS, C. (1948): Adenylpyrophosphatase activity in epidermal carcinogenesis in mice. *Arch. Biochem.*, 16: 239-255.
- R15 ROBINSON, A. M. and WARREN, F. L. (1948): Presence of substances inhibitory to acid phosphatase in normal urine. *Nature*, 161: 397-398.
- R16 ROCHE, J. (1947): *Ann. Nutrit. Alimentation*, 1: 3-30.
- R17 — et ABUL-FADL, M. A. M. (1948): Groupements aminés des phosphatases et activité enzymatique. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 30: 427-435.
- F18 — et BOUCHILLOUX, S. (1947): Sur les phosphatases hydrolysant la phosphorylcholine et la phosphorylcolamine. *Compt. rend. Soc. Biol.*, 141: 1068-1070. / R19 id., id. (1948): Effecteurs de l'hydrolyse enzymatique de la phosphorylcholine et de la phosphorylcolamine et spécificité de la phosphomonoestérase alcaline. id. 1249-1250.
- R20 — — et ROGER, M. (1948): Sur les teneurs en magnésium et en zinc des préparations de phosphatase alcaline (intestin). *Compt. rend. Soc. Biol.*, 142: 1144-1146.
- R21 — CORNIL, L., DESRUISSEAU, G., MARCELET, J. et BAUDOIN, N. (1948): Hyperphosphatasemies au cours des ictères par rétention et des neoplasmes hépatiques. *Sem. Hôp.*, 24: 1636-1638.
- R22 — MARCELET, J. et DESRUISSEAU, G. (1946). *Compt. rend. Soc. Biol.*, 140: 632-634.
- R23 — et SARLES, H. (1948): Spécificité d'organe et affinité pour le substrat des phosphatases alcalines. *Compt. rend. Soc. Biol.*, 142: 917-918.
- R24 ROCHE, J., THOAI, N. V., DANZAS, E. et SILHOL-BERNÈRE, M. (1947): Phosphorylation non hydrolysante de l'amidon soluble et du glycogène par la phosphatase alcaline de l'intestin et déphosphorylation enzymatique de leurs esters. *Arch. Sci. Physiol.*, 1: 81-90.
- R25 ROTHSTEIN, A. and MEIER, R. C. (1948): The relationship of the cell surface to metabolism. 1. Phosphatases in the cell surface of living yeast cells. *J. Cell. Comp. Physiol.*, 32:
- R26 ROY, A. and SEN, P. B. (1944): Effect of starvation on alkaline phosphatase activity of tissues and effect of dietary factors on its regeneration. *Ann. Biochem. Exp. Med.*, 4: 23.
- R27 RUFFO, A. (1944). *Boll. Soc. ital. Biol. Sper.*, 19: 9-12.
- S1 SALLET, J. et DELBARRE, F. (1945). *Compt. rend. Soc. Biol.*, 139: 302-304.
- S2 SALLING, O. (1945). *Acta Jutlandica*, 17, Suppl. 119.
- S3 — LAURSEN, T. and VOLQUARTS, K. (1945): Studies on serum-phosphatase activity in relation to experimental biliary obstruction in rabbits. I. *Acta Physiol. Scand.*, 10: 70-78.
- S4 SANDERS, G. P. and SAGER, O. S. (1946): Modification of the phosphatase test as applied to Cheddar cheese and application of the test to fluid milk. *J. Dairy Sci.*, 29: 737-749. / S5 id.,

- id. (1947): Phosphatase test for various dairy products. id. 30: 909-920. / S6 id. id. (1948): Preservation of milk for the phosphatase test. id. 31: 705. / S7 id. id. Heat inactivation of milk phosphatase in dairy products. id., en prensa. / S8 id. id.: Present status of the phosphatase test. *J. Milk Food Technol.* 11: 67-75. / S9 id. id.: Phosphatase test for the pasteurization or dairy products, Official Method. *J. Ass. Off. Agri. Chem.*, 31: 82-91. / S10 id., id.: Report on the phosphatase test for pasteurization of dairy products. id. 306-318.
- S11 SARLES, H. (1947): Sur séparation des phosphomonoestérases hépatiques alcaline et acide. *Compt. rend. Soc. Biol.*, 141: 1071-1072. / S12 id.: Sur la purification des phosphomonoestérases hépatiques. id. 1072-1073.
- S13 SAVIANO, M. e BACCARI, V. (1946). *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* 22: 569-572.
- S14 SCHALES, O. and MANN, G. E. (1948): Reversible inactivation of alkaline kidney phosphatase. *J. Biol. Chem.*, 175: 487-488.
- S15 SCHEIN, J. (1947): Syndrome of non tropical sprue with hitherto undescribed lesions of the intestine. *Gastroenterology*, 8: 438-460.
- S16 SCHLAMOWITZ, M. and GARNER, R. L. (1946): Ribonuclease of the soybean. I. Isolation of the enzyme. *J. Biol. Chem.*, 163: 487-497.
- S17 SCHMIDT, G., CUBILES, R. and TANNHAUSER, S. J. (1947): The action of prostate phosphatase on yeast nucleic acid. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 12: 161-168.
- S18 SCHNEIDER, W. C. (1946): Intracellular distribution of enzymes. II. The distribution of succinic dehydrogenase, cytochrome oxidase, adenosinetriphosphatase, and phosphorus compounds in normal rat liver and in rat hepatomas. *Cancer Research*, 6: 685-690.
- S19 — (1947): Nucleic acids in normal and neoplastic tissues. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 12: 169-178.
- S20 SEGOVIA y MOROTE (1946): Presencia de una esterasa fosfórica en tejido amigdalino. *Med. españ.*, 16: 181-185.
- S21 SEVERI, R. (1946): Il sistema fosfatasico nei tumori. *Archivio "de Vecchi"*, 8: 817-837. / S22 Le fosfatasi tumorali. I. Le fosfatasi del tessuto conettivo normale e granulomatoso. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 22: 84-85. / S23 II. Le fosfatasi dei sarcomi sperimentali da glucosio. id. 85-86. / S24 III. Le fosfatasi dei sarcoma di Crocker, id. / S25 IV. Le fosfatasi dei miomi e dei fibromiomi dell'utero. id. 430-431. / S26 V. Le fosfatasi degli epatomi sperimentali da dimetilaminoazobenzolo. id. 431-432. / S27 VI. Caratteri delle fosfatasi tumorali e loro relazione con i processi neoplastici. id. 432-434.
- S28 SHEN, S. C. (1947): The interaction of myosin and adenosinetriphosphate. *An. N. Y. Acad. Sci.*, 47: 875.
- S29 SHERLOCK, S. (1946): Biochemical investigations in liver disease: some correlations with hepatic histology. *J. Path. Bact.*, 58: 523-544.

- S30 — and WALSHIE, V. (1947): Hepatic alaline phosphatase: histological and microchemical studies on liver tissue in normal subjects and in liver and in bone disease. *J. Path. Bact.*, 59: 615-630.
- S31 SIMON, F. P., POTTS, A. M. and GERARD, R. W. (1947): Action of cadmium and thiols on tissue enzymes. *Arch. Biochem.*, 12: 383-391.
- S32 SINGER, T. P. and BARRON, E. S. G. (1944): The effect of sulphhydryl reagents on ATPase activity of myosin. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 56: 120-124.
- S33 SINGHER, H. O. and MILLMAN, N. (1947): Studies on uterine metabolism. I. Adenosinetriphosphatase activity of smooth muscle. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 66: 472-474.
- S34 SJÖSTRÖM, G. (1944): (The phosphatase enzyme and souring of milk). *Svenska Mejeritidn.*, 36: 119-211.
- S35 SLESSOR, A. and WYBURN, G. M. (1948): Phosphatase and bone formation. *Lancet*, I: 212-213.
- S36 SMITH, W. K. (1948): The results of application of the "acid phosphatase" method to nervous tissue formalin fixation. *Anat. Rec.*, 102:
- S37 SOLS, A. (1947): Fosfatasas: Revisión de la literatura desde 1944. *R. esp. Fisiol.*, 3: 67-107.
- S38 — et MONCHE, J. (1948): Synthèse de substrates bichromogènes pour l'étude des phosphatases. VIII.e Congrès de la Société de Chimie Biologique, Paris.
- S39 SOSA-BOURDOUIL, C. (1946). (Alterations in the chemistry of stamens of *Lychmis dioica* by *Ustilago antherarum*). *Compt. rend. Acad. Sci., Paris*, 223: 751-752.
- S40 SOULAIRAC, A. (1948): Action du diabète alloxanique sur la phosphatase alcaline intestinal et rénale du Rat. Effet de l'insuline. *Compt. rend. Soc. Biol.*, 142: 643-644.
- S41 — (1948): La localisation histochemique de la phosphatase alcaline (phosphomonoestérase) dans le tube digestif et le rein du Rat. *Compt. rend. Soc. Biol.*, 142: 645-646.
- S42 — (1948): Action de la lactoflavine sur la phosphatase alcaline de l'intestin et du rein du Rat surrénalectomisé. *Compt. rend. Soc. Biol.*, 142: 778-779.
- S43 — et THIBAUT, C. (1948): L'activité phosphatasique dans le tractus génital des Mammifères. I. Localisation chez le Rat mâle et modifications expérimentales. *Compt. rend. Acad. Sci., Paris*, 227: 446-448.
- S44 SPITZER, R. R., MARUYAMA, G. M., MICHAUD, L. and PHILLIPS, P. H. (1948): The role of vitamin D in the utilization of phytin phosphorus. *J. Nutrit.*, 35: 185-193.
- S45 STAFFORD, R. O. and ATKINSON, W. B. (1948): Effect of acetone and alcohol fixation and paraffin embedding on activity of acid and alkaline phosphatases in rat tissues. *Science*, 107: 279-281.
- S46 — McSHAN, W. H. and MEYER, R. K. (1947): Acid and alkaline phosphatases in ovarian tissues of the rat during pregnancy and lactation. *Endocrinology*, 41: 45-54.

- S47 STAROSHKLOVSKAYA, P. M. (1946). (Mineral metabolism in primary osteomyelitis). *Khirurgiya*, 52-60.
- S48 STIVEN, D. (1947): A simple method of conducting the phosphatase test. *J. Dairy Research*, 15: 57-61.
- S49 STOWERS, J. M. and DENT, C. E. (1947): Studies on the mechanism of the Fanconi syndrome. *Quart. J. Med.*, 16: 275-290.
- S50 SULKIN, N. M. and GARDNER, J. H. (1948): The acid and alkaline phosphatase activity in the normal and recovering liver of the rat. *Anat. Rec.*, 100: 143-158.
- S51 SÜLLMANN, H. (1947): Histochemische Untersuchungen über Phosphatasen der Cornea. *Z. Vit. Horm. Fermentforsch.*, 1: 374-380.
- S52 SUTRA, R. (1946). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 28: 741-743.
- S53 SZÖRENYI, E. T. and CHEPINOGA, O. P. (1946). *Compt. rend. Acad. Sci., U. R. S. S.*, 52: 321-324.
- S54 SZENT-GYÖRGYI, A. (1947): *Chemistry of muscular contraction*. Academic Press Inc., New York.
- T1 TANTURI, C. A., CANEPA, J. F., BAY, R. and BANFI, R. F. (1946): Experimental study on liver-function tests. *Surg. Gyn. Obstet.*, 83: 171-180.
- T2 TERCINET, A. (1948): Contribution à l'étude de l'hémolymphe de Crustacés Décapodes en voie de mue. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 30: 106-108.
- T3 THIVOLLE, L. G., et THIVOLLE, P. (1947): Études sur la cinétique de la phosphatase rénale. Réactions monomoléculaires. *Compt. rend. Soc. Biol.*, 141: 514-515.
- T4 ИНОСИ, N. V. (1946): *Spécificité des enzymes. Aperçu critique sur la conception actuelle de la spécificité dans le domaine de l'enzymologie suivi d'un exposé de recherches sur la chimie des phosphatases*. M. Declunie, Lons-le-Saunier. 182 p.
- T5 — ROCHE, J. et DANZAS, E. (1944): Sur les activateurs des systèmes enzymatiques. I. Sur l'action synthétisante des phosphomonoestérases. *Bull. Soc. Chim. biol., Trav.*, 26: 1139-1152.
- T6 — — — (1946): Sur la phosphorylation non hydrolysante de l'amidon et du glycogène par la phosphatase alcaline. *Compt. rend. Acad. Sci., Paris*, 222: 1259-1261.
- T7 — — et ROGER, M. (1946): *Compt. rend. Soc. Biol.*, 140: 149-151.
- T8 — — — (1946): *Compt. rend. Acad. Sci., Paris*, 222: 246-248.
- T9 — — — (1947): Inactivation et réactivation complètes de la phosphomonoestérase alcaline et interchangeabilité des métaux actifs. *Biochim. Biophys. Acta*, 1: 61-76.
- T10 — — et SILHOL-BERNÈRE, M. J. (1946): *Compt. rend. Acad. Sci., Paris*, 223: 931-932.
- T11 TISSIÈRES, A. (1948): L'activité des phosphomonoestérases et des pyrophosphatases dans le rein et l'intestin du rat surrénalectomisé et l'action du désoxicorticostérone. *Acta Anat.*, 5: 224-234.
- T12 — (1948): L'influence de la castration, du testostérone et de l'estradiol sur les phosphatases du rein chez le rat. *Acta Anat.*, 5: 235-242.

- T13** TITSLER, R. P., SAGER, O. S. and SANDERS, G. P. (1948): Differentiation of microbial phosphatase from milk phosphatase. *J. Dairy Sci.*, 31: 705-706.
- T14** TORDA, C. and WOLFF, H. G. (1948): Effect of acetylcholine, caffeine, and alkaloids on activity of muscle adenosinetriphosphatase. *Am. J. Physiol.*, 152: 86-92.
- T15** TROJANIELLO, A. (1947). *Folia Med.*, 30: 151-157.
- T16** TRUHAUT, R. et WERMES, M. E. (1947). *Compt. rend. Soc. Biol.*, 141: 717-718.
- V1** VAIL, V. N. and KOCHAKIAN, C. D. (1947): The effect of adrenalectomy, adrenal cortical hormones and testosterone propionate plus adrenal cortical extract on the alkaline and acid phosphatases of the liver and kidney of the rat. *Am. J. Physiol.*, 150: 580-587.
- V2** VALDÉS SATURIO, E. R. y CAVAYÉ HAZÉN, E. (1947): La bioquímica de la formación del callo, las reacciones del esqueleto y la eliminación cálcica urinaria en los fracturados tratados con el método de Küntscher. *R. Clin. españ.*, 27: 30-39.
- V3** VENKSTERN, T. V. Citado por ENGELHARDT, E10.
- V4** VERNE, J. et HÉBERT, S. (1948): Étude histochimique des phosphatases alcalines de l'intestin du rat dans leur rapports avec la cortico-surrénale. *Compt. rend. Soc. Biol.*, 142: 300-301.
- V5** VILLELA, G. G. e MEILLO, M. I. (1948): Determinação des fosfatase "ácida" e "alcalina" do soro. *O Hospital*, 34: 181-186.
- V6** VITAGLIANO, G. and DE NICOLA, M. (1948): Ribonucleic acid supply and phosphatase distribution during the spermatogenesis of *Asellus aquaticus*. *Nature*, 162: 965-966.
- V7** VITALE, G. e FILIPPON, S. (1948): Vitamina K e fosfatasi. *Arch "E. Maragliano" Pat. Clin.*, 3: 741-750.
- V8** VITTU, C. (1946): Sur le système phosphomonoestérasique de "Bactérium typhi". *Bull. Soc. Pharm., Lille*, 3: 13-15.
- V9** — (1946): Sur le système phosphomonoestérasique du lait de femme et sur sa sensibilité à l'action du p-aminophenylsulfamide. *Compt. rend. Soc. Biol.*, 140: 225-226.
- V10** — (1947). (The phosphomonoesterase system of some Salmonella species and its sensitivity to the action of sulfanilamides). *Compt. rend. Soc. Biol.*, 141: 1230-1232.
- V11** VOEGTLI, W. (1948): Das Verhalten des Erythrocytenphosphatase bei O₂-Mangel. *Helv. Physiol. Pharm. Acta*, 6: C 69-C 70.
- W1** WACHSTEIN, M. (1947): Glycogen storage (von Gierke's) disease predominantly involving the heart. Report of a case with histochemical phosphatase studies. *Am. J. Med. Sci.*, 214: 401-409.
- W2** — (1947): Nephrotoxic action of dl-serine in the rat. I. The localization of the renal damage, the phosphatase activity and the influence of the age, sex, time and dose. *Arch. Path.*, 43: 503-514. / **W3** id., i. III. The influence of experimental hydro-neprosis. *J. Lab. Clin. Med.*, 32: 1130-1135.
- W4** WALSH, E. O'F. and WALSH, G. (1948): Inhibition of hexosediphosphatase by sulphhydryl reagents and by ascorbic acid. *Nature*, 161: 976-977.

- W5 WEBB, E. C. (1948): The action of alkyl fluorophosphonates on esterases and other enzymes. *Biochem. J.*, 42: 96-98.
- W6 WESTENBRINK, H. G. K. and STEYN-PARVÉ, E. P. (1947): On the synthesis of aneurine pyrophosphate from aneurine by blood. *Biochim. Biophys. Acta*, 1: 87-94. / W7 id., id. and VELD-MAN, H. (1947): On the synthesis and decomposition of aneurin-pyrophosphate by living yeast. id. 154-174.
- W8 — und WILLEBRANDS, A. F. (1944). (The use of alkali-washed dried yeast as a reagent in the determination of aneurine pyrophosphate by the thiochrome method). *Z. Vitaminforsch.*, 14: 291-294.
- W9 WICKLUND, E. (1948): Distribution of alkaline phosphatase in the eggs of a sea-urchin. *Nature*, 161: 556.
- W10 WINNICK, T. (1947): The hydrolysis of phosphocreatine by phosphatase. *Arch. Biochem.*, 12: 209-211.
- W11 — and SCOTT, E. M. (1947): Phosphorylated amino acids. *Arch. Biochem.*, 12: 201-208.
- W12 WISLOCKI, G. B., BUNTING, H. and DEMPSEY, E. W. (1947): Further observations on the chemical cytology of megakaryocytes and other cells of hemopoietic tissues. *Anat. Rec.*, 98: 527-538.
- W13 — and DEMPSEY, E. W. (1946): Observations on the chemical cytology of normal blood and hemopoietic tissues. *Anat. Rec.*, 96: 247-277.
- W14 — — (1948): The chemical histology and cytology of the pineal body and neurohypophysis. *Endocrinology*, 42: 56-72.
- W15 — — (1948): The chemical histology of the human placenta and decidua with reference to mucopolysaccharides, glycogen, lipids and acid phosphatase. *Am. J. Anat.*, 83.
- W16 — — (1948): The chemical cytology of the chorioid plexus and blood brain barrier of the Rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *J. Comp. Neur.*, 88.
- W17 — WEATHERFORD, H. L. and SINGER, M. (1947): Osteogenesis of antlers investigated by histological and histochemical methods. *Anat. Rec.*, 99.
- W18 WOODARD, H. C. and DEAN, A. L. (1947): The significance of phosphatase findings in carcinoma of the prostate. *J. Urol.*, 57: 158-171.
- Y1 YIN, H. C. and CHOU, P. C. (1948): Phosphatase activities of standard wheat milling products. *J. Chin. Chem. Soc.*, 15: 186-192.
- Y2 YOUNG, G. A., jr. and UNDERDAHL, N. R. (1948): Phosphatase activity in suckling pigs. *J. Biol. Chem.* 172: 559-561.
- Z1 ZBARSKII, I. B. and BRISKER, N. A. (1948). (Water-soluble adenosinetriphosphatase in normal and malignant tissue. *Biokhimiya*, 13, 185-192.
- Z2 ZELLER, E. A. (1948): Ueber ein Adenosintri-phosphorsäure (ATP) spaltendes Enzym der Schlangengifte. *Experientia*, 4: 194-195.
- Z3 ZIFF, M. (1944). *J. Biol. Chem.*, 153: 25.
- Z4 ZITTLE, C. A. (1947): Effect of specific nuclease and phosphoesterase on desoxyribonucleic acid prepared with the use of strong

- sodium hydroxide (Method of Levene). *J. Franklin Inst.*, 243: 334-336 / Z5 Enzymatic hydrolysis of desoxyribonucleic acid
- Z6 *Arch. Biochem.*, 13: 191-197.
- (1948): Manometric determination of phosphomonoesterase (alkaline phosphatase). *J. Franklin Inst.*, 245: 265-267.
- Z7 — and READING, E. H. (1946): Ribonucleinase and non specific phosphodiesterase in rat and rabbit blood tissues. *J. Franklin Inst.*, 242: 424-428.
- Z8 — WELLS, L. A. and BATT, W. G. (1947): Effect of sodium arsenate on phosphoesterase from calf intestinal mucosa. *Arch. Biochem.*, 13: 395-400.
- Z9 ZORZOLI, A. (1947): Alkaline phosphatase in the early development of *Fundulus heteroclitus*. *Biol. Bull.*, 93: 211-212.
- Z10 — (1948): The histochemical localization of alkaline phosphatase in demineralized bones of mice of different ages. *Anat. Rec.*, 102:
- Z11 — and STOWELL, R. E. (1947): Comparison of the distribution of an hexosediphosphatase with glycerophosphatase in different tissues. *Anat. Rec.*, 97: 495-505.

Summary

Chemistry. — The existence of a dialyzable cophosphatase seems now doubtful. ^{S14} On the other hand there is increasing evidence of the importance in the ph. molecule of metallic elements, ^{F1, R20, S14, T4,} as well as -SH ^{N1, W4,} and -NH₂ ^{B4, 6, R17} groups.

Ph. of a pH optimum as low as of about 2 have been shown in the hepatopancreatic juice of the snail. ^{R11}

The specificity of some ph. is not clear: phytase ^{C22-30} hexosediph ^{W4, Z11} The acetylph. is widely distributed in animal tissues ^{L10} Another new ph., the "DPN pyrophosphatase" has been noted. ^{K18} For the first time colinph. free of common ph. has been obtained ^{H2}

Enzymatic transference of P without participation of nucleotidic compounds has been demonstrated. The so called "phosphotransferase" seems to be a particular property of some ac. ph. of plant and animal origin, ^{A22, 23} or at least accompanying them. ^{A15}

Microorganisms metaph. breaks down -P-O-P- links at different points of the polimetaphosphates chain. ¹² It has a pH optimum of 6, an isoelectric point of 3.1, and a molecular weight of 33,000. ¹³

The activation energy of the hydrolysis of glycerophosphate, phenylphosphate and phosphorylcholine by prostate ph. is of about 11,500 cal., the affinity between ph. and substrate, at 37° C, is of approximately 4,200 cal/mol for phenylphosphate and 2,500 for the others. ^{L16}

A number of essays have further developed the purification of different ph. ^{T4, B37, C26, D8, E2, 18, H8, K1, 20}

APT chemically and enzymatically pure has been obtained by synthesis. ^{B11} Feeding animals with P³² has permitted the obtention of labelled ATP and DORNA*. ^{D24, A7}

* Desoxyribonucleic acid.

Chromogenic substrates are of great interest for the *estimation* of ph. activity. A bichromogenic substrate, the sodium rosolyphosphate has been synthesized, ^{S38} as well as some fluorogenic ones. ^{N2} p-nitrophenylphosphate has been applied to the estimation of serum ac. ph. ^{A12, H24}

Some selective inhibitors can be very useful. This is the case of formaldehyde which permits the estimation in serum of ac. ph. of prostatic origin in the presence of erythrocytes ph. ^{A2}

Two micromethods for estimation of ph. in 10 μ l of serum with the common substrates glycerophosphate ^{K21} and phenylphosphate ^{G11} have been developed.

Autolysis or the use of homogenizers seems unnecessary for ph. estimation in tissues, simple trituration of same followed by a very short (20 seconds) centrifugation being sufficient. ^{A4}

New methods have been given for the estimation of pyroph. in erythrocytes, ^{N1} and ph. in urine ^{B54, R15} and seminal spots ^{L14, 17, H3, R4, 13}. That of ph. in milk has been further developed. ^{H22, S4-10} Two manometric methods have been shown possible in certain conditions: through the absorption of CO₂ working at pH near 6,8 ^{Z6} and through the absorption of O₂ working with glucosephosphate and notatin ^{K5}

Histological demonstration of ph., to be correct, presents many difficulties. Most histological procedures (fixation, embedding) destroy considerable quantities of ph., ^{D12, 25, E7, M22, R12, S36, 45} the great variability of these inactivations rendering many of the results till now obtained of doubtful value. The so called "ac. ph." of nerves seems even to be an artefact, in itself ^{F5, H7, 23} or at least in its apparent localization; ^{B22} the latter may occur in other cases. Demonstration in hard bones has been developed. ^{L13, G23, 24} By using a labelled substrate (and an appropriate apparatus) a combination of qualitative and quantitative estimation in places of tissue sections may be accomplished. ^{D4} The pressing necessity of improving histological methods till they are able to give a correct picture of ph. cannot be overemphasized.

There exist several papers of general interest on *effectors* on ph. ^{A5, 6, T4} It has been shown that the iso (CN-) tautomeric form of cyanhydric acid is the only responsible one for the inhibiting power of cyanides. ^{M21} Alloxan and certain related compounds inhibit alk. ph., ^{B55} but alloxan inhibition is partly due to its acidity. ^{L2} The inhibition by quinones is also of interest. ^{H 21, W4} Mg greatly activates erythrocytes pyroph. ^{N1} and in a lesser degree bacterial ac. ph. ^{P4} Penicillin seems to inactivate bacterial ATPase, ^{G25} but not alk. ph. ^{B25, 26}.

Distribution of alk. and ac. ph. in man has been thoroughly studied. ^{A2} *Serum* alk. ph. diminishes on fasting in most animals, specially in the rat, ^{D2, O1} but not so in the cat. ^{D3} In the rat there is evidence of intestinal ^{D2, F1} and hepatic ^{O1} origins of serum alk. ph. Human and animal sera show ac. ATPase and alk. apyrase. ^{M10, 11} *Erythrocytes* ph. augments with the increased formation of erythrocytes, ^{V11} and seems more sensible to formaldehyde than any other ac. ph. ^{A2} Erythrocytes pyroph. has been extensively studied. ^{N1}

The natural substrate of the *prostate* ph. seems to be a phospho-

rylcholine secreted by the seminal vesicles. ^{L15} Its pH optimum may correspond to that of vaginal secretion. ^{L16} There is no correlation between ac. ph. in semen and quantity of same and number and vitality of espermatozoa, ^{R13} but low values are frequently found in cryptorchidia ^{E9} and sterility, ^{D13} as well as in aged individuals. ^{K10} The very ample range of normality must be taken into account. ^{R13} Bull semen has both alk. and ac. ph., the latter apparently in relation with the concentration of espermatozoa. ^{R6}

Liver alk. ph. diminishes on fasting in the rat more ^{O1} or less markedly. ^{D12} ^{M16}. Both alk. and ac. ph. are increased in regenerating liver. ^{B42}, ^{M12}, ^{O1}, ^{S50}

Intestine of fishes seems as rich in alk. ph. as that of mammals ^{A10} That of amphibia is poorer, but also secretes ph. under food stimulus. ^{P17}

New histological methods have permitted of the study of ph. in *bones* in all stages of development. Alk. ph. is present in all places of active bone formation. ^{L13}, ^{G23}, ²⁴, ^{Z10}

As above mentioned, credit cannot be given to the histological demonstrations of ac. ph. in *nerves*. It has now been demonstrated by chemical method that after section of a nerve, ph. increases in the peripheric end. ^{H7} In the sheath great concentration of ATPase has been found. ^{L7}, ⁸

Alimentary hyperglycemia increases alk. ph. in the *kidney*, suggesting that the renal threshold for glucose is at least in part an expression of the limit to which ph. activity can be raised. ^{M6} Lack of alk. ph. in the proximal tubuli contorti in the Fanconi syndrome ^{S49} and its disappearance (without change of the ac. ph.) in Selye's "endocrine kidney" ^{K16} may support this hypothesis. Moreover, the cortical tube of the cray fish nephridium is rich in alk. ph., thus calling to mind the localization in vertebrate kidney. ^{K26}

Human *urine* has little alk. ph. and very variable ac. ph. ^{B54} A natural inhibitor seems to be able to counteract results. ^{R15}

During lactation alk. ph. is increased in the *mammary gland*, with changes in localization suggesting its importance in the casein synthesis and blood sugar captation. ^{D15}, ^{F8}

The estimation of ph. for the control of pasteurization in dairy products has been further developed. ^{S4-10}, ^{T13} A formula permits the calculation of the temperature-time requirements in *milk* pasteurization. ^{H12}

Observations have been carried out on ph. in many *other organs*: endocrine glands, ^{A1}, ^{C21}, ^{D16}, ^{G14}, ^{K21}, ^{S46}, ^{W14} skin and hair-^{F2}, ^{J5}, ⁶ taste buds and nasal mucose, ^{B39} sweat and sebaceous glands, ^{B51}; ⁵², ^{F2}; ^{M24}, teeth, ^{B31}, ^{G24}, ^{M32} uterus, ^{A18} placenta, ^{B53}, ^{W15} cornea, ^{S51} aorta, ^{B15}, ^{Z11}, pancreas and salivary glands. ^{D12}, ^{N5} and mast cells ^{D1}, ^{M22}, ²³, ^{N4}, ^{W12}, ¹³.

Intracellular distribution of ph. as shown by the present histological methods is of doubtful value. Both nuclear and cytoplasmic ph. seem attached to certain proteic structures. ^{C16}, ^{J2}

Hypophyseal growth *hormone* increases alk. ph. in serum. ^{L6} Adrenalectomized rats show an increase of alk. ph. in liver and a decrease

in kidney, without change in ac. ph. or in intestine alk. ph. T11, V1 On the other hand administration of cortical extracts in normal rats increases liver alk. ph. K13 Gonadotrophin increases the low ac. ph. of the semen of cryptorchid adults. Eg Castration in males decreases kidney ph. K12, 19, T12 In the human menstrual cycle the endometrium has abundant alk. ph. in the proliferative phase. A20 Oestrogens increase alk. ph. in vagina and uterus, and decrease prostate and serum ac. ph. B48, W18 Marked decrease in alk. and ac. ph. of the prostate is produced by hypophysectomy. H25

Positive correlation seems to exist between *functional development* and ATPase in: muscle, heart, brain, and liver. F5, H11, M29, P19 The tenia shows alk. ph. whereas its larva shows ac. ph. P9

There is a good deal of confusion about the role of *ATPase in muscular activity*, which for some seems to be of little significance B44, M19, 20 as well as in its sensitivity towards metallic ions. B44 A Mg-ATPase as abundant as the myosin ATPase has been demonstrated in muscle K7. Muscle ATPase seems to be one of the proteins of the myosin complex. B16 - 19, 47, P14, 15, S54 In support of the importance of ATPase in muscular activity there are the observations of its relation to rigor mortis B24 and chick M28 and rat H11 development and the scarce content of some of dystrophic muscle. H27 Smooth muscle has about twice as much ATPase as skeletal muscle. S33 An ATPase activated by both Mg and Ca has been found in muscle (and other organs) of the dolphin, D27 and other marine animals H28 and in snake poisons. Z2

Ph. are concerned in many other *functions*: intestinal absorption, kidney reabsorption, other transports in placenta, B53 mammary gland. D15, F8 sweat glands, B52 and gills. P10 In nucleic acids A1, B42, 43 G18 - 20 J2, 3, K22 - 24, M26, V6, W9 and intermediary carbohydrate metabolism. B50, C3, D26, K6 And in other processes as fertilization of oocytes, C19, K22, W9 crayfish moulting, K26, T2 shell formation in mollusca. B30

Peculiarities of ph. in *different animals* have been observed in: ape, D12 cat, D3 rat, D1 bull, R5, 6 rabbit, S2 pig, Y2 dolphin, D27 snakes, Z2, crayfish, K26, T2, mollusca, B30 snail, R11 chick, M28, 29 amphibia K24, M27, P16, 17 fish, A10, P10, tenia, P9, mosquitos, A16 and several marine invertebrates. C19, H10, K22, 23, M8, W9

In *bacteria* there have been investigated the occurrence and properties C4, P3-5 S52 V8 and distribution B25 of ph., as well as its sensitivity towards sulphamides V10 and penicillin. B25, G25, 26 The mycelium of penicillia is rich in ph. P20

The embryos of cereals are rich in ac. ph. K25, S16, Y1 and so is the potato H8 which is rich also in apyrase. K1-3, 20 Yeast has both ac. and alk. ph. H21 as well as apyrase, M13 with particular concentration in a point which could be the cell nucleus N3 and on the surface. R25 *Plant* phytases have been amply studied C22-30, F4. Phytase is important for the hydrolysis of cereal phytic acid; that of cereals in bread making M18 and both the latter and that of intestine in digestion. C23, H17, 20, M18.

Pathology. — Neither the rat nor the cat are exceptions to the rule of hyperphosphatemia in *biliar obstruction*. D2, 3 Bile ph. in the

dog may account for all the increase of serum ph. in bile retention. ^{D6} In humans there is an increase of both serum and liver alk. ph. in hepatic and osseous diseases. ^{S30} This observation suggests an extrahepatic origin of the increased serum ph. in icterus, as well as hepatectomy, ^{D7} and increase in intestine in biliar obstruction in dogs. ^{G1} But there are important observations against this hypothesis: Serum ph. of icteric dogs injected in normal dogs remains in the blood for a long time and excretion in bile is minimal; ^{C2} in partial hepatectomy in rats there is a parallel increase of ph. in the regenerating liver and in serum; ^{O1} observations in man, of blood just before and after passing the liver; ^{D20} increase in thoracic duct lymph precedes that in serum; ^{G10} hepatic degeneration in the course of biliar obstruction diminishes the hyperphosphatasemia without decreasing hyperbilirrubinaemia, and others. ^{S3} Even the lack of increase of ac. ph. in serum is not an obstacle to the hypothesis of hepatic origin, as in man there is much less ac. than alk. ph., ^{A2} ac. ph. is rapidly inactivated in blood (cfr. ^{S37}), and really accurate observations show a distinct increase of ac. ph. in the serum of most cases of bile retention. ^{A2} Even considering the hepatic origin more probable, it is clear that this old question is not resolved.

Serum ac. ph. in *prostatic cancer* may be to some extent characterized by its stability against formaldehyde, ^{A2} but as there are even metastasizing cases with normal values, ^{B29} there may be abnormal values of formaldehyde-stable ac. ph. in some cases of hepatic or osseous diseases. ^{A2}, ^{E13} Ac. ph. estimation in biopsies of tumours may be of diagnostic value. ^{D11}

Serum alk. ph. is increased in osteomyelitis, ^{S47} and normal in multiple myeloma, ^{B26}, ^{L9} Both alk. and ac. ph. are increased in osteopetrosis, ^{E19}, ^{P11} and other *bone diseases*.

ATPase in *tumours* is higher than in the corresponding normal tissues, the increase being more marked in relation to cytochrome oxidase and succinic dehydrogenase. ^{R14}, ^{S18}, ¹⁹

In alloxan *diabetes* alk. ph. increases in serum, ^{C3}, and both alk. and ac. ph. in liver, ^{D26}, whereas in kidney the alk. ph. decreases, ^{B50} such as occurs in phloridzin diabetes. Also decreases* in intestine. A relation between diabetogenic action and inhibiting power on alk. ph. of compounds related to alloxan has been claimed. ^{B55} In sprue there seems to be a marked decrease of ph. in the intestine. ^{S15} No important changes un ph. have been found in glycogen storage disease. ^{W1}

Hydronephrosis decreases kidney alk. ph. ^{W3} The absence of ph. in the proximal tubuli in the Fanconi syndrome is plenty of significance ^{S49}.

There are no significant changes of serum ph. in anaemias ^{A2} and leucaemias. ^{D5} Low values of serum alk. ph. occur in hypothyroidism ^{L1} and postacidotic hypocalcemia ^{R3} in children, scurvy ^{D23}, a number of nutritional deficiencies in cattle, ^{D10}, ^{H1}, ^{M2}, ⁴ and after electroshock. ^{T15}

Besides the clinical applications, ph. are of definite interest in the control of pasteurization of dairy products, and analysis of ATP and other compounds, ^{B11}, ¹², ^{G12}, ^{K2}, ⁴, ^{W8} demonstration of seminal spots, ^{L14}, ¹⁷, ^{H3}, ^{R4}, ¹³ and in experimental physiology. ^{K4}, ⁶

* J. LARRALDE, personal communication.

CONFERENCIA EN EL INSTITUTO DE FISIOLÓGIA DE BARCELONA.
NOVIEMBRE 1948.

Observaciones sobre la presión en la arteria pulmonar

U. S. V. Euler.

El autor comunica sus observaciones experimentales en animales sobre la circulación pulmonar. La presión en la arteria pulmonar normal, experimenta oscilaciones síncronas con la respiración. En algún caso observa ondas lentas de 1 a 2 minutos de duración y de unos 5 centímetros de amplitud.

Los reflejos presoreguladores observa que influyen muy poco sobre la presión en la arteria pulmonar aun cuando produzcan grandes variaciones de presión en la circulación mayor.

Observa también los efectos de la inyección de sustancias como la adrenalina, nor-adrenalina, acetilcolina o histamina y de la excitación de los nervios pulmonares.

Sus experiencias conducen a la conclusión de que la regulación de la circulación pulmonar depende principalmente de la acción local de los gases de la sangre y del aire alveolar, factor que sería capaz de regular la distribución de sangre en el parenquima pulmonar en el sentido de un mayor aporte a las zonas mejor ventiladas.
