

БИОСИНТЕЗ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ
У EIMERIA TENELLA (COCCIDIA)

В. И. Зайонц, М. В. Крылов, В. И. Лоскот, А. И. Кириллов

Всесоюзный научно-исследовательский ветеринарный институт птицеводства;
Зоологический институт АН СССР, Ленинград

Ингибиторный анализ показал, что *E. tenella* не включает готовую фолиевую кислоту в метаболический процесс, а синтезирует ее метаболит 7,8-дигидрофолиевую кислоту (ДФФК) из его предшественника — парааминобензойной кислоты (ПАБК), поступающей в организм хозяина с кормом. Эту ПАБК можно полностью конкурентно вытеснить из метаболизма сульфадимезином (СД) при молярном соотношении ПАБК : СД=1 : 16.7. СД является в 6 раз более сильным конкурентным антагонистом ПАБК у кокцидий в системе паразит—хозяин, чем у бактерий в культуральной среде. Увеличение содержания ПАБК по отношению к СД выше 1 : 16.7 усиливает жизнедеятельность кокцидий, что выражается в повышении летальности цыплят, которая достигает максимума при ПАБК : СД=1 : 1.25.

Ингибиторный анализ биосинтеза макромолекул у живых систем приобретает все большее значение как средство для решения труднейших задач биологии, в том числе вопросов адаптации и микроэволюции паразитических простейших.

При изучении механизма ингибирования бактерий *Clostridium acetobutylicum* и пивных дрожжей (Rubbo, Gillespie, 1940; Woods, 1940) сульфаниламидами в этих микроорганизмах был открыт жизненно важный биосубстрат ПАБК, конкурентное и обратимое вытеснение которой ингибитором приводит к подавлению их жизнедеятельности. Белл и Роблин (Bell, Roblin, 1942) обнаружили большое стерическое сходство между молекулой сульфаниламида и ПАБК. Позже с помощью того же ингибиторного анализа сульфаниламидом на *E. coli* (Jaenicke, Chan, 1960; Brown, 1962) было доказано, что ПАБК с помощью фермента дигидрофолатсинтетазы, ионов магния и АТФ конденсируется с 2-амино-4-оксиметил-7,8-дигидроптеридинпирофосфатом и глутаминовой кислотой, превращаясь в 7,8-дигидрофолиевую кислоту. Три участка ДНК, отвечающие за образование активного центра дигидрофолатсинтетазы, были выявлены на пневмококке с помощью ингибиторно-генетического анализа (Kuhnau, 1968).

Чувствительность кокцидий к сульфаниламидам (Levine, 1941) свидетельствует о наличии у них ПАБК. Обратимые конкурентные отношения между ПАБК и сульфацинооксином у *E. brunetti* установили МакМанус и др. (McManus a. oth., 1967), между ПАБК и натриевой солью сульфаклорпиразина у *E. tenella* — Матсузава и Китано (Matsuzawa, Kitano, 1974). Последние также изучали возможность конкурентного антагонизма между фолиевой кислотой (ФК) и сульфаниламидом у кокцидий.¹

Включение ПАБК в метаболизм кокцидий свидетельствует об их способности синтезировать ДФФК. Это не исключает возможности к одно-

¹ Ввиду того что ДФФК малодоступна и нестабильна, для исследований обычно применяют ФК, которая в организме быстро восстанавливается ферментом дигидрофолатредуктазой в ДФФК.

временному включению паразитом ФК и ДГФК извне. Мы стремились решить следующие задачи: (1) может ли ФК или ДГФК включаться в метаболизм кокцидий; (2) проверить вытекающий из работы Матцузава и Китано вывод о том, что ФК — более сильный антагонист сульфаниламида, чем ПАБК; (3) установить, могут ли субстраты, являющиеся продуктами биосинтезов с участием ДГФК, снимать ингибирующий эффект СД на кокцидии; (4) установить молярное соотношение ПАБК : сульфаниламид, при котором происходит полное и 50%-е снятие ингибирующего эффекта сульфаниламида.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Ингибиторный анализ проводился на штамме *E. tenella*, высокочувствительном к СД, полученном путем заражения одной ооцистой цыпленка, стерильного относительно кокцидий.²

Заражение цыплят породы леггорн Старкросс 288 линии АВС 20 тыс. ооцист *E. tenella* и введение в организм цыпленка препаратов и их смесей проводили с кормом, используя методику Крылова (1969).

В первой серии опытов, где изучалось влияние ФК, смеси азотистых оснований и аминокислот на летальность цыплят, зараженных кокцидиями, были группы, в корме которых содержалось: 500 мг/кг СД; ФК : СД=0.16³ (127 мг/кг ФК+500 мг/кг СД); ФК : СД=0.64 (508 мг/кг ФК+500 мг/кг СД); ФК : СД=2.56 (2030 мг/кг ФК+500 мг/кг СД); ФК : СД=2.56 (2030 мг/кг ФК+500 мг/кг СД); 2030 мг/кг ФК; А : Г : dl-метионин : глицин : СД=1 : 1 : 2 : 1 : 1 (243 мг/кг А+272 мг/кг Г+536 мг/кг dl-метионина+132 мг/кг глицина+500 мг/кг СД); А : Г : dl-метионин : глицин=1 : 1 : 1 : 2 : 1 (243 мг/кг А+272 мг/кг Г+536 мг/кг dl-метионина+132 мг/кг глицина). К опытам этой серии были поставлены контрольные группы, не получавшие препаратов — одна зараженная и одна не зараженная *E. tenella*.

Во второй серии опытов, где изучалось влияние ПАБК на летальность цыплят, зараженных кокцидиями, были группы, в корм которых вводили: 500 мг/кг СД; 200 мг/кг ПАБК; ПАБК : СД=0.025 (6.3 мг/кг ПАБК+500 мг/кг СД); ПАБК : СД=0.05 (12.5 мг/кг ПАБК+500 мг/кг СД); ПАБК : СД=0.1 (25 мг/кг ПАБК+500 мг/кг СД); ПАБК : СД=0.2 (50 мг/кг ПАБК+500 мг/кг СД); ПАБК : СД=0.4 (100 мг/кг ПАБК+500 мг/кг СД); ПАБК : СД=0.8 (200 мг/кг ПАБК+500 мг/кг СД). К опытам этой серии были поставлены контрольные группы цыплят, не получавшие препаратов — одна зараженная и одна не зараженная *E. tenella*.

Количество цыплят в каждой группе составляло 15; всего в опытах участвовало 315 цыплят. Критерием действия препаратов и их смесей на *E. tenella* служили наблюдения за летальностью цыплят в подопытных и контрольных группах.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Первая серия опытов. В группе цыплят, получавших СД, гибели не наблюдалось. Количество погибших цыплят в группах, получавших ФК : СД, по сравнению с отсутствием гибели цыплят, в корме которых содержался один СД, статистически не достоверно (для ФК : СД=0.16 погиб 1 цыпленок, $0.50 < p < 0.70$; для ФК : СД=0.64 — $2,0.30 < p < 0.50$; для ФК : СД=2.56 — $3,0.10 < p < 0.20$). Сравнение числа погибших цыплят в группе, не получавшей препаратов (6), и в группе цыплят, в корм которым вводилось максимальное количество ФК (7), свидетельствует о недостоверности их различия ($0.70 < p < 0.80$).

В этой же серии опытов были получены данные о влиянии добавления к СД смеси аденина, гуанина, метионина и глицина (1 : 1 : 2 : 1 : 1)

² Штамм был получен и любезно предоставлен нам Н. П. Крыловой.

³ Здесь и далее приводятся молярные отношения всех препаратов.

на гибель цыплят, зараженных кокцидиями. Как для одного СД, так и при добавлении к нему смеси азотистых оснований и аминокислот гибели цыплят не наблюдалось. Сравнение числа погибших цыплят в группе, не получавшей препаратов (6), с числом погибших цыплят, в корм которых вводилась смесь азотистых оснований и аминокислот (7), свидетельствует о недостоверности их различия ($0.70 < p < 0.80$).

В группе цыплят, не зараженных *E. tenella* и не получавших препаратов, гибели птиц не наблюдалось.

Вторая серия опытов. В группе цыплят, получавших СД, гибели цыплят не наблюдалось. Наблюдалась гибель цыплят в группах, где к СД добавлялась ПАБК, причем с увеличением ПАБК : СД количество погибших цыплят резко увеличивалось (для ПАБК : СД = 0.025 погибло 3 цыпленка, для ПАБК : СД = 0.05 — 6, для ПАБК : СД = 0.1 — 6, для ПАБК : СД = 0.2 — 9, для ПАБК : СД = 0.4 — 12, для ПАБК : СД = 0.8 — 12). Сравнение числа погибших цыплят в группе, не получавшей препаратов (8), с числом погибших цыплят в группе, которой с кормом давали максимальное количество ПАБК (15), свидетельствует об их существенном различии.

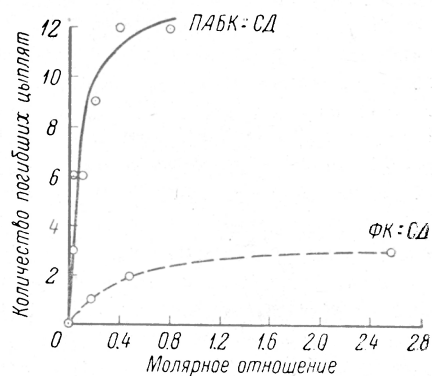
В группе цыплят, не зараженных *E. tenella* и не получавших препаратов, гибели цыплят не наблюдалось.

Интерполированием были вычислены такие отношения ПАБК : СД, при которых погибло: (А) 8 цыплят, т. е. столько же, сколько в группе, не получавшей препаратов, что соответствовало равенству эффектов ПАБК и СД; (Б) 4 цыплят, что соответствовало половине снятия эффекта СД с помощью ПАБК. Кроме того, было отмечено значение (В), при котором число погибших цыплят переставало увеличиваться с увеличением ПАБК : СД и становилось постоянным (12). Для (А), (Б) и (В) отношение ПАБК : СД составило 0.06, 0.03 и 0.80 соответственно. В пересчете на количество молекул СД, приходящихся на 1 молекулу ПАБК, (А) отвечает 16.7, (Б) — 33.3 и (В) — 1.25 молекулы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Летальность цыплят в условиях наших опытов связана с жизнедеятельностью кокцидий. Отсутствие достоверных различий в гибели цыплят при добавлении значительных количеств ФК к СД можно объяснить тем, что вводимая ФК не включается в метаболизм паразита и не влияет на его жизнедеятельность. Более того, даже при отсутствии ингибитора СД, добавление максимального количества ФК не влияло на жизнедеятельность кокцидий. Известно, что в организме под действием дигидрофолатредуктазы происходят два последовательных процесса: $\text{ФК} \rightarrow \text{ДГФК} \rightarrow \text{5,6,7,8-тетрагидрофолиевая кислота (ТГФК)}$. Последняя принимает участие в ряде жизненно важных процессов биосинтеза нуклеозидов, а также в биосинтезе аминокислот. Для *Toxoplasma gondii*, паразитов, близких в систематическом отношении к кокцидиям (Hutchison a. oth., 1970; Overdulse, 1970; Siim a. oth., 1970), установлено, что ТГФК не усваивается паразитом и, по-видимому, синтезируется им из усваиваемой ПАБК (Hitchings, 1966).

Существенная зависимость летальности цыплят от добавления ПАБК к СД, вероятно, связана с интенсивным включением ПАБК в метаболизм паразита. Резкое увеличение количества погибших цыплят при переходе



Зависимость числа погибших цыплят, инвазированных *E. tenella*, от молярных отношений ФК : СД и ПАБК : СД в корме.

от группы, не получавшей препаратов, к группе, в корм которой вводили максимальное количество ПАБК, также свидетельствует об активном включении ПАБК в метаболизм *E. tenella*. Сходные данные с использованием других критериев (репродуктивной способности, относительных привесов цыплят) были получены ранее на *E. acervulina* (Warren, 1968), на *E. tenella* (Horton-Smith, Boyland, 1946; Warren, 1968), на *E. brunetti* (McManus a. oth., 1967) и на *Plasmodium bergeri* (Eling, 1969). В работе Матцузава и Китано, упомянутой выше, установлено, что ПАБК начинает снимать антикокцидийный эффект сульфохлорпиразина на *E. tenella* в том случае, если на 4.7 молекулы сульфаниламида добавлена всего 1 молекула ПАБК. В то же время, по данным авторов, ФК более активно стимулирует жизнедеятельность кокцидий, чем ПАБК, так как начинает снимать эффект сульфохлорпиразина при соотношении 6.1 молекулы сульфаниламида на 1 молекулу ФК. Эти данные представляются, однако, мало убедительными, так как Матцузава и Китано судили о степени влияния ФК на эффект сульфаниламида по единственному критерию относительной репродуктивной способности ооцист *E. tenella* от 0 до 1.2%. Такое небольшое изменение в сильно флуктуирующем критерии вряд ли является достоверным. Достоверность дополнительно снижается за счет явно недостаточного количества цыплят в группе (5).

Данные о влиянии добавок ПАБК на жизнедеятельность кокцидий позволили нам установить, что при молярном отношении ПАБК : СД = 1 : 16.7 эффекты их действия на систему «паразит—хозяин» становятся одинаковыми.⁴ Половина эффекта действия СД снимается при соотношении ПАБК : СД = 1 : 33.3. Представляет интерес сравнить эту величину с отношением ПАБК : сульфадиазин для бактерии *Streptococcus faecalis* в культуральной среде. Для снятия половины ингибирующего эффекта сульфаниламида необходимо отношение ПАБК : сульфадиазин = 1 : 200 (Lampren, Jones, 1946). Химическое строение, а следовательно, и механизмы действия сульфадиазина и сульфадимезина почти идентичны. То, что для снятия половины ингибирующего эффекта сульфаниламида на кокцидии и бактерии необходимо разное количество ПАБК, можно объяснить следующим образом. Вероятно, активный центр дигидрофолатсинтетазы у кокцидий в большей степени комплементарен молекуле сульфаниламида, чем аналогичный активный центр фермента у бактерий. Поэтому в опытах на кокцидиях с конкурентным вытеснением сульфаниламида ПАБК требуется в 6 раз больше биосубстрата, чем в случае бактерий.

При увеличении содержания ПАБК от ПАБК : СД = 1 : 16.7 до ПАБК : СД = 1 : 1.25 летальность цыплят резко увеличивается, вероятно, вследствие усиления жизнедеятельности паразита за счет включения этого предшественника и биосинтеза из него ДГФК и ТГФК. Сходные данные по увеличению репродуктивной способности *E. acervulina* (на 15.4%) и *E. tenella* (на 17%) были получены Уорреном (Warren, 1968) при введении ПАБК в дефицитный по этому субстрату корм для зараженных цыплят.

При дальнейшем увеличении содержания ПАБК летальность цыплят перестает изменяться, вероятно, вследствие полного насыщения активных центров фермента дигидрофолатсинтетазы и невозможности дальнейшего увеличения биосинтеза нуклеотидов и аминокислот у паразита.

Получив подтверждение того, что предшественник ФК — ПАБК — интенсивно снимает ингибирующий эффект СД на *E. tenella*, и установив, что сама ФК этим свойством не обладает, мы решили выяснить, обладают ли данным свойством субстраты, в биосинтезе которых участвует продукт трансформации ФК — ТГФК. Этими субстратами являются монофосфаты нуклеозидов (тимидина, аденозина и гуанозина) и аминокислоты (1-метио-

⁴ Экстраполируя экспериментальные данные Мак-Мануса и др. по влиянию добавки ПАБК к сульфаксиминолону на относительные привесы цыплят, зараженных *E. brunetti*, к привесам, равным таковым в контрольной группе, не получавшей препаратов, мы нашли, что эффекты препаратов становятся равными при их отношении 1 : 19.

нин и глицин). Установлено, что *E. tenella* (Morgan, Canning, 1974), *T. gondii* (Gelderman et al., 1969) и *P. lophurae* (Walsch, Sherman, 1974) усваивают аденозин. Напротив, тимидин не включается в *E. tenella* (Morgan, Canning, 1974), в *E. gallospermophili* (Roberts et al., 1970), в *T. gondii* (Gelderman et al., 1969), в *P. bergei* (Eling, 1969) и в *P. lophurae* (Walsch, Sherman, 1974). Необходимость l-метионина для *E. tenella* была установлена Хованских (1974), для *Tetrahymena geleii* Киддером (Kidder, 1953) и для *Trichomonas foetus* Вейссом и Беллом (Weiss, Bell, 1947). Усвоение глицина констатировали у *E. tenella* Хованских (1974) и у *T. foetus* Вейсс и Белл (Weiss, Bell, 1947).

В своих экспериментах мы использовали смеси, составленные из всех вышеперечисленных биосубстратов⁵ за исключением тимидина, который не усваивается кокцидиями. Результаты опытов позволяют считать, что добавка смеси монофосфатов нуклеозидов и аминокислот к СД не снимает его ингибирующий эффект на кокцидии. Отсутствие тимидина у кокцидий оказалось в наших опытах решающим. Собственный биосинтез тимидина у паразита в условиях опыта не мог реализоваться, так как для этого у него должна была синтезироваться ТГФК. Синтез ее в условиях опыта был прерван из-за блокирования дигидрофолатсинтетазы СД. Правильность этих рассуждений подтверждается при анализе экспериментальных данных Уоррена. Автор обнаружил, что добавление ФК в корм цыпленка, сильно обогащенный рядом витаминов, в том числе и ПАБК, существенно увеличивает репродукцию ооцист *E. acervulina* (на 35.9%) и *E. tenella* (на 61.8%). В условиях опытов Уоррена биосинтез тимидина, вероятно, обеспечивала собственная ТГФК, синтезируемая им из поступавшей ПАБК. Дополнительное поступление из организма хозяина аденозина, l-метионина и глицина, обусловленное добавкой ФК, вероятно, стимулировало усиление жизнедеятельности кокцидий.

ВЫВОДЫ

1. *E. tenella* не включает готовую ФК в метаболизм; паразит синтезирует ее метаболит ДГФК из его предшественника ПАБК, поступающего извне в организм хозяина — цыпленка.
2. ПАБК может быть полностью вытеснена из метаболизма ингибитором СД при их молярном соотношении 1 : 16.7.
3. Сульфаниламид в системе *E. tenella*—цыпленок является более сильным конкурентным антагонистом ПАБК, чем у бактерий *S. faecalis* в культуральной среде.
4. Конкуренция ПАБК и СА у *E. tenella* и *E. brunetti* не имеет существенных различий.
5. Усиление жизнедеятельности *E. tenella* в системе паразит—цыпленок достигает максимума при соотношении ПАБК : СД = 1 : 1.25.
6. Продукты биосинтезов с участием ДГФК—нуклеиновые основания Г, А, трансформирующиеся в организме в соответствующие фосфаты нуклеозидов и аминокислоты l-метионин и глицин, которые поступают в организм хозяина, не стимулируют жизнедеятельность *E. tenella*.

Л и т е р а т у р а

- Крылов М. В. 1969. Оценка кокцидиостатических свойств препаратов. Ветеринария, № 10 : 48—51.
- Хованских А. Е. 1974. Использование кокцидиями *Eimeria tenella* некоторых аминокислот из клетки хозяина для своих белков. Паразитолог., 8 (6), 456—459.
- Bell P. H., Roblin R. O. Jr. 1942. Studies on Chemotherapy. 7. A Theory of the Relation on Structure to Activity of Sulfanilamide Type Compounds. J. Am. Chem. Soc., 64 : 2905—2917.

⁵ Вместо аденозина и гуанозина в опытах применялись более доступные аденин и гуанин. Известно, что эти вещества легко рибофосфорилируются в организме, превращаясь в соответствующие фосфаты нуклеозидов.

- Brown G. M. 1962. The Biosynthesis of Folic Acid. 2. Inhibition by sulfonamides. J. Biol. Chem., 237, (2) 536—540.
- Eling W. 1969. Nucleic acid metabolism in the parasite Plasmodium berghei, and in the host during parasitemia. Progress in Protozoology. IIIrd international congress on Protozoology. Leningrad, 1969, p. 139.
- Gelderman, Perotto, Lunde. 1969. Цит. по: Roberts W. L., Eisner Y. Y., Shigematsu A., Hammond D. M. 1970. Lack in incorporation of ^3H -thymidine into Eimeria callospermophile in cell cultures. J. Parasitol., 56, (4) : 833—834.
- Hitchings G. H. 1966. Цит. по: Ю. М. Островский. Антивитамины в экспериментальной и лечебной практике. «Беларусь», Минск, 1973, 174 с.
- Horton-Smith C., Boyland E. 1946. Sulphonamides in the treatment of caecal coccidiosis of chickens. Brit. J. Pharmac. Chemotherapy, 1 : 139—142.
- Hutchinson W. M., Dunachie J. F., Siim J. C., Work K. 1970. Coccidianlike nature of toxoplasma. Brit. Med. J., № 5689 : 142—144.
- Jaenicke L., Chan C. 1960. Die Biosynthese der Folsaure. Angew. Chem. 72, (19—20) : 752—753.
- Kidder G. W. 1953. The Nutrition of Invertebrate Animals. In: Biochemistry and Physiology of Nutrition, ed. Bourne a. Kidder, Acad. Press, N. Y., 1953, vol. 2, pp. 162—196.
- Kuhnau J. 1968. Цит. по: Ю. М. Островский. Антивитамины в экспериментальной и лечебной практике. «Беларусь», Минск, 1973, 174 с.
- Lamren J. O., Jones M. J. 1946. The antagonism of sulfonamide inhibition of certain lactobacilli and enterococci by pteroylglutaminic acid and related compounds. J. Biol. Chem., 166, (2) : 435—447.
- Levine P. P. 1941. The Coccidiostatic Effect of Sulphaguanidine. Cornell Vet., 31 : 107—112.
- Matsuzama T., Kitano N. 1974. Studies on the Mode of Action of Sulphachloropyrazine against Coccidia in Chickens. Jap. Poultry Sci., 11, (3) : 75—84.
- McManus E. C., Oberdick M. T., Cuckler A. C. 1967. Responce of Six Strains of Eimeria brunetti to two antagonists of para-aminobenzoic acid. J. Protozool., 14, (3) : 379—389.
- Morgan K., Canning E. U. 1974. Incorporation of ^3H -thymidine and ^3H -adenosine by Eimeria tenella grower in chick embryos. J. Parasitol., 60, (2) : 364—367.
- Overdulve J. P. 1970. The probably identity of Toxoplasma and Isospora and the role of the cat in the transmission of toxoplasmosis. Tridachr. Diergeneesk., № 95 : 149—155.
- Roberts W. L., Eisner Y. Y., Shigematsu A., Hammond D. M. 1970. Lack of incorporation of ^3H -thymidine into Eimeria callospermophili in cell cultures. J. Parasitol., 56 (4) : 833—834.
- Rubbo S. D., Gillespie J. M. 1940. Para-Amino Benzoic Acid as a Bacterial Growth Factor. Nature, 146 (3713) : 838—839.
- Siim J., Hutchinson W. M., Work K. 1970. Transmission of Toxoplasma gondii. Further studies on the morphology of the cyclic form in cat feces. Acta Path. mikrobiol. scand., 74, (4) : 756—757.
- Walsch C. J., Sherman J. W. 1968. Purine and Pyrimidine synthesis by the avian parasite, Plasmodium lophurae. J. Protozool., 15, (4) : 763—770.
- Warren E. W. 1968. Vitamine requirements of the coccidia in chicken. Parasitology, 58 : 137—146.
- Weiss E. D., Bell G. H. 1947. Nutritional Requirements of Trichomonas foetus with special Reference to Partially Digested Proteins. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 65 (2) : 278—283.
- Woods D. D. 1940. The relation of p-aminobenzoic acid to the mechanism of the action of sulphanimide. Brit. J. Exp. Path., 21 : 74.

BIOSYNTHESIS OF THE FOLIC ACID IN EIMERIA TENELLA (COCCIDIA)

V. I. Zaionts, M. V. Krylov, V. I. Loskot, A. I. Kirillov

SUMMARY

The inhibitory analysis has shown that *E. tenella* does not include ready folic acid into metabolic process but synthesizes its metabolite, 7,8-dihydrofolic acid (DHFA), from its precursor, para-aminobenzoic acid (PABA), which enters the host's organism. PABA can be fully substituted in the process of metabolism by sulphadimesin (SD) at the molar ratio PABA : SD=1 : 16.7. As a concurrent antagonist of PABA SD is 6 times stronger in the parasite-host system of *Coccidia* than in bacteria in cultural medium. The increase in PABA content in relation to SD more than 1 : 16.7 intensifies the viability of *Coccidia* that is expressed in higher lethality of chicks, which reaches its maximum at PABA : SD=1 : 1.25. A further increase in the content of PABA does not affect the host's lethality. The decrease in PABA in relation to SD lower than 1 : 16.7 reduces the viability of *Coccidia*. Nucleic bases G, A transforming in the organism into corresponding nucleotids and aminoacids, l-metionin and glycine, which are the products of biosynthesis with a participation of DHFA, do not stimulate the viability of *E. tenella* that apparently is associated with the non-capability of the host to assimilate thymidin.