

TRABAJOS DE CONCURSO

El ciclo de los proteicos

MEMORIA QUE PRESENTA A LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, EL

DR. FERNANDO OCARANZA,

COMO ASPIRANTE A UN SILLÓN EN LA SECCIÓN DE FISIOLÓGÍA

PRELIMINAR.—Entre las numerosas cuestiones que se debaten en la Fisiología actual, ninguna ha despertado tanto mi interés como la que se refiere al ciclo de las albúminas. Este ha sido mi asunto predilecto, el que me ha hecho pensar, junto con la teoría de las hormonas y con la fisiología del sistema nervioso, durante horas muy largas. Siendo pues, aquél, mi asunto preferido, lo escogí (muestra de respeto y distinción) para someterlo al venerando *concurso* de antiguos maestros o de distinguidos condiscípulos, que forman ahora la más elevada corporación médica de la República.

El asunto elegido, no trae en su *apoyo*, muchas pruebas de mi propia experiencia; nuestro medio es pobre para experimentos delicados, como en el caso se requieren, y yo soy un bisoño, para que mis pruebas experimentales inspiren a ustedes la confianza que necesitan para conceptuarlas demostrativas. La mayor parte de lo que escribiré en esta memoria es resultado de especulación mental, concepciones hipotéticas, que aun siéndolo, no carecen de general interés en Fisiología (ciencia experimental por excelencia) pues, como dice el profesor Arthus, de Lausana, es un buen camino en Fisiología, marchar de la hipótesis a la experiencia, y de la experiencia a la hipótesis.

En los primeros capítulos, no habrá nada que despierte especial interés: tocaré asuntos conocidos sobre las propiedades de los albuminoides, su estructura química y las resultantes de la demolición albuminoidea. He comprendido todas esas cuestiones en esta memoria, porque son un antecedente necesario para la mejor inteligencia del asunto culminante: la reconstrucción de los albuminoides dentro del organismo animal.

LAS ALBÚMINAS Y LOS ALBUMINOIDES.—Las albúminas son compuestos químicos que tienen semejanza más o menos próxima con la clara del huevo (ovalbúmina). Se han agrupado en las categorías siguientes:

Las albúminas propiamente dichas.

Las globulinas.

Las albúminas combinadas o proteidos (hemoglobina, núcleoproteidos y glicoproteidos).

Las alcalialbúminas o albuminatos.

Las acidoalbúminas o sintoninas. (1)

(1) En rigor, este grupo y el anterior, pertenecen a la clase de los albuminoides combinados; pero la mayor parte de los autores forman de ellos dos grupos distintos o uno solo con el nombre de "Albuminoides en transformación."

Las protaminas (substancias proteicas de estructura muy sencilla, que se encuentran en la esperma de los peces): salmina, esturina, clupefina y ciclopterina. A estos grupos de albuminoides se han agrupado substancias que no tienen ni aproximadamente el aspecto exterior de la albúmina del huevo: tales son, la espongina y la fibroína; pero que, por sus caracteres químicos deben relacionarse con la clase de las albúminas.

Todos los proteicos antedichos forman una gran familia química, que hay que distinguir de la familia fisiológica en la que únicamente caben las proteínas que se utilizan como alimentos. La distinción sin embargo, no es absoluta y debo mencionar que la larva de la polilla de las pieles se alimenta exclusivamente con la queratina de los pelos.

CARACTERES FÍSICOS Y QUÍMICOS DE LOS ALBUMINOIDES.—Antes se concebían como caracteres esenciales de los albuminoides los comunes de los coloides. Sabida es la distinción de los cuerpos solubles o que se tomaban como tales, en coloides y cristaloides: los primeros pasaban al través de las membranas permeables, los segundos eran detenidos por ellas.

Hoy, con mejores conocimientos, los albuminoides tienen asignadas las siguientes propiedades físicas y químicas:

1^a—*Composición química.*—Las albúminas y las substancias agrupadas con ellas están formadas por carbono, hidrógeno, ázoe, oxígeno y azufre. Entiéndase que esto es lo esencial, pero que en la composición de las proteínas, pueden entrar otros cuerpos, principalmente el fósforo (nucleoproteínas) y el fierro (cromoproteínas). De todos esos cuerpos, el ázoe es el que se puede dosificar con más facilidad; operación que tiene gran interés para el estudio de los fenómenos del metabolismo. Cien partes de albúmina contienen por término medio dieciséis partes de ázoe.

2^a—*La gran cantidad, la enorme cantidad de átomos que forman la estructura de una molécula albuminoidea.*—Según Armando Gautier, 6,000 átomos, forman cuando menos una molécula albuminoidea y esa cantidad puede llegar hasta 16,000.

Citaré algunos ejemplos del numeroso acúmulo de los átomos albuminoideos: albúmina de huevo 5,730 (A. Gautier) ó 6,000 (Schutzemberger); globina de la hemo del caballo, 16,218; globina de la hemo del buey, 16,321; globina de la hemo del perro, 16,077.

3^a—*Las reacciones de coloración.*—Estas son:

- a. La reacción xantoproteica.
- b. La del "biuret".
- c. La de Millon.
- d. Las reacciones del furfurol.
- e. La reacción de Caventon.
- f. La diazorreacción de Petri.
- g. La reacción de Reichl.
- h. La de Fröde,
- i. La de Axenfeld.

4^a—*Los proteicos toman, en los disolventes, lo que se llama el estado coloidal, llamado antes erróneamente, solución coloidal.*—El estado coloidal se caracteriza de la manera siguiente:

- a. El examen ultramicroscópico de una solución verdadera, indica la completa homogeneidad del líquido examinado. El examen ultramicroscópico de un disolvente que lleva una substancia en estado coloidal, denuncia que existen en dicho di-

solvente, partículas numerosísimas que tienen diversa magnitud, según la naturaleza del coloide; pero que de todos modos, se estiman en cien milésimos de milímetro.

b. Esas partículas atraviesan los filtros comunes; pero los filtros contruídos de una manera especial, por ejemplo, filtros de estopa impregnada de gelatina, pueden ser atravesados o no, por las partículas coloidales. Hay casos en los cuales, varias sustancias en estado coloidal son detenidas en totalidad por el filtro; pero en otras ocasiones, unas son detenidas y otras lo atraviesan. Esto último es lo que se llama la ultrafiltración de los coloides.

c. Los disolventes que llevan una sustancia coloidal, presentan el fenómeno de Tyndall, que como es bien sabido, consiste en lo siguiente: un haz luminoso que atraviesa una solución perfecta, no produce huella al pasar; si aquello acontece cuando la sustancia es un coloide, entonces se nota un fenómeno semejante al que se observa, cuando un rayo de luz penetra por una pequeña abertura en una pieza completamente oscura; ilumina los polvos, produciendo el fenómeno que un observador puede apreciar muy bien, si se coloca lateralmente con relación al haz luminoso.

d. El índice crioscópico y el punto de ebullición de una seudosolución coloidal, son enteramente iguales a los del disolvente. En las soluciones verdaderas uno y otro son distintos de los del disolvente.

Los hechos anteriores me parecen suficientes para demostrar, que los coloides no se disuelven; sino que se mantienen en suspensión, bajo el estado de partículas extremadamente pequeñas, que sólo se ven con ultramicroscopio, que atraviesan los ultrafiltros y que por el mismo estado de suspensión en que se encuentran, ni elevan el punto de ebullición, ni modifican el índice crioscópico del disolvente.

Los coloides se mantienen en suspensión, porque sus partículas se rechazan constantemente las unas a las otras, cargados como están de electricidad del mismo nombre. Esto se demuestra con las siguientes experiencias:

Si se hace pasar una corriente eléctrica por una solución coloidal, unas veces el coloide se precipita en el polo positivo y otras en el negativo, según la naturaleza de la sustancia en experiencia y siempre en un sentido específico.

Si se agrega a una seudosolución coloidal, una sal soluble, especialmente de las llamadas electrolitos (sulfato de sodio, cloruro de sodio) el coloide se precipita porque la sal se ha disociado en el agua en sus iones positivos y en sus iones negativos.

Algunos coloides precipitan a otros: el hidrato de fierro coloidal al sulfuro de arsénico coloidal, o recíprocamente. Esto se explica porque uno es electropositivo y el otro electronegativo.

Son también propiedades de los albuminoides las reacciones de precipitación, sobre las cuales no insistiré, y por último, la coagulación que se hace por el calor y a una temperatura específica para cada especie, por los ácidos, por el tanino y por las sales que se llaman pesadas.

LA COMPOSICIÓN DEL EDIFICIO ALBUMINOIDEO.— Desde hace cincuenta años ha habido afán constante entre los fisiólogos y entre los químicos, los alemanes especialmente (Schutzenberger, Drechsel, Kossel y Fischer), por hacer la demolición sistemática del edificio albuminoideo para determinar con exactitud los núcleos de que está compuesto y seguir así la serie de sus demoliciones y reconstrucciones.

Ante todo se ha llegado a las conclusiones siguientes: que la molécula de los proteicos está formada esencialmente por ácidos aminados y que éstos pertenecen ya a la serie grasa, bien a la serie aromática o bencénica, o por último, a las series llamadas heterocíclicas.

Núcleos de la serie grasa:

Nucleoureógeno o guanidina.

Ácidos monoaminados bibásicos (ac. aspártico y ac. glutámico).

Ácidos diaminados monobásicos (arginina, lisina e histidina).

Núcleo sulfurado (cristina).

Núcleo hidrocarbonado (glicosamina).

Núcleos de la serie aromática:

Núcleo fenílico y núcleo fenólico (fenilalanina y tirosina).

Núcleos que pertenecen a las series heterocíclicas:

Núcleo del pirrol (prolina y oxiprolina).

Núcleo del indol (triptófano).

Núcleo del imidazol (bimidazolalanina).

Todos los núcleos que he mencionado forman los elementos finales de la demolición de los albuminoides; pero antes deben pasar por estados intermedios, que el estudio de la digestión "in vitro," esencialmente de la tripsina, permite conocer. Los productos intermedios son susceptibles de encontrarse también, cuando se hace la hidrólisis química, o mejor, cuando por medio de procedimientos de laboratorio, se hace la agrupación, la síntesis de los ácidos aminados de la misma especie o de especie distinta para formar los polipéptidos artificiales. Es lo que veremos en los capítulos siguientes.

HIDROLISIS QUÍMICA DE LOS ALBUMINOIDES.—*Procedimientos de laboratorio.*
—Para hacer la hidrólisis química de los proteicos, se usan diversos reactivos. Citaré, aquí, solamente los preferidos.

Hidrato de bario.

Ácido clorhídrico concentrado.

Ácido sulfúrico diluído en dos volúmenes de agua. (Este es el que usan los alemanes.)

Ácido fluorhídrico (Es el que prefieren los franceses, especialmente Houghehenq).

Las diastasas proteolíticas (pepsina y tripsina).

La potasa fundida.

Los permanganatos.

El bióxido de manganeso en presencia de ácido sulfúrico.

El bromo en presencia de agua.

Se usa también la putrefacción, como procedimiento de hidrólisis.

Por medio de todos se ha logrado disociar la molécula proteica en los núcleos que he mencionado antes; todos están formados por ácidos aminados, con excepción de la glicosamina, que es un azúcar aminado y cuyo conocimiento nos da la clave de la transformación de ciertos albuminoides en glicógeno.

Del estudio atento de la demolición de los proteicos, se han deducido las conclusiones siguientes:

1.^o Que cualquiera que sea el procedimiento empleado, se obtienen siempre determinados grupos, lo que, a las claras indica que esos núcleos preexisten en el albuminoide y forman parte de su constitución. Haré, sin embargo, la salvedad de

que el núcleo tirosina aparece bajo esta misma forma, cuando el reactivo de la hidrólisis es una base, un ácido o un oxidante; pero si el procedimiento de hidrólisis es la putrefacción, el núcleo tirosina aparece primero bajo la forma de ácido p-oxifenilpropiónico y después bajo la forma de p-oxifeniletilamina. De todos modos se trata del núcleo primitivo, tirosina.

2^a Los proteicos se distinguen unos de otros por la naturaleza y la cantidad de ácidos aminados que los forman.

3^a Difieren, también, por la manera como están agrupados en la molécula proteica.

4^a Todos los ácidos aminados tienen un poder rotatorio determinado: excepto la glicina, unos son dextrógiros, otros levógiros y algunos neutros.

5^a Los ácidos aminados por hidrólisis de laboratorio, tienen un poder rotatorio diverso de los que se llaman naturales, es decir, de los que se encuentran en el organismo de los animales. La leucina es derecha en los productos de laboratorio, es izquierda cuando es natural; la alanina de laboratorio es izquierda, la natural es derecha. Estas diferencias ópticas influyen de manera notable en las propiedades de los polipéptidos, que se obtienen por la agrupación o síntesis de unos o de otros ácidos.

6^a La manera de agruparse los ácidos en los polipéptidos, hace variar notablemente la acción demoleadora de los jugos digestivos ("in vitro") esencialmente del pancreático. Este descompone fácilmente a la alanilglicina; pero deja intacta a la glicilalanina. Estos hechos dan actualmente la explicación de por qué el jugo pancreático tiene eficaz acción sobre un grupo de peptonas (las hemi) y no lo tiene sobre otro (las anti); y es que los ácidos aminados que forman el edificio de las hemipeptonas están agrupados de distinta manera de los que forman las antipeptonas.

Una vez que se logró la dislocación de la molécula proteica hasta sus últimos fragmentos, el objetivo de los fisiólogos y de los químicos tomó un rumbo radicalmente opuesto, el de reconstruir la molécula albuminoidea, haciendo la síntesis de los ácidos aminados; esto se consiguió inmediatamente, soldando los átomos de la glicocola para formar la glicilglicina, que es un dipéptide, después se logró la unión de tres átomos, de cuatro, de cinco, hasta de ocho y más, de ácidos aminados de la misma especie o de especie distinta, para formar los tripéptidos, los tetrapéptidos, etc., en una palabra, los polipéptidos (glicilglicina, glicilalanina, glicileucina, leucilalanina, leuciltirosina, ac. leucilglutámico, glicileucilfenilalanina, trileucileucina, etc.)

Los polipéptidos más sencillos son cristalizables, los superiores son amorfos, y unos y otros tienen gran parecido con los polipéptidos naturales.

Mas aún, los polipéptidos de mayor complicación, los ortodecapéptidos, por ejemplo, tienen gran parentesco químico con las peptonas, y aun con las albuminosas.

LA HIDROLISIS EN EL APARATO DIGESTIVO.—Los proteicos pasan sin modificación apreciable de la primera cavidad digestiva. En el estómago comienza la hidrólisis y están encargados de hacerla el ácido clorhídrico y la pepsina. Pero ¿de qué manera se hace esa hidrólisis? Se pueden conjeturar dos cosas: 1^a La pepsina se combina con el ac. clorhídrico, formando un compuesto inestable clorhidropéptico, que, en contacto con las sustancias proteicas, abandona el ac. clorhídrico, el cual se combina con las materias albuminoides. Es un hecho que el ac. clorhídrico en solución concentrada, a temperatura elevada o bajo presión, produce la hidro-

lisis de los proteicos; pero no es el caso del ácido del estómago que, ni por su dilución, ni por la temperatura a que actúa, está en condiciones favorables; pero en cambio en el momento de separarse de la pepsina, es un agente en estado naciente, y bien sabido es, que muchos agentes químicos en esas condiciones, redoblan su actividad. 2ª Ni la dilución, ni la temperatura del ácido clorhídrico estomacal son favorables para hacer una hidrólisis; pero el ácido no está solo, obra en presencia de la pepsina, y ésta podría desempeñar el papel de una catalasa, es decir, de una substancia que apresura o favorece la acción natural de otra.

En los casos anteriores, me he colocado en el supuesto de que el clorhídrico desempeña el principal papel en la hidrólisis digestiva; pero ¿es esto cierto? Hasta hoy no estamos en condiciones para asegurar que la pepsina desempeña un papel accesorio. De cualquiera manera que sea, la primera demolición que soportan los albuminoides, los convierte en sintoninas, pasan después al estado de albumosas y por último al de peptonas. No es incuestionable que por la digestión gástrica natural, se pase del estado peptona al de productos abiuréticos (polipéptidos); pero sí es un hecho, y más tarde diré de qué manera lo he comprobado, que por una digestión péptica 'in vitro', prolongada y en buenas condiciones de temperatura, que la demolición llegue si no hasta los ácidos aminados, sí, hasta los cuerpos abiuréticos anteriores, los polipéptidos. Algunos experimentadores han logrado llevar la demolición de los albuminoides hasta el grado de ácidos aminados, operando con una maceración de mucosa pilórica, y es que han obtenido así un preparado digestivo, la pseudopepsina de Glässner, formada por una mezcla de pepsina y erepsina; pero debo advertir que el jugo gástrico libre no contiene erepsina, sino pepsina únicamente. La primera diastasa se encuentra en el seno de la mucosa pilórica y jamás se vierte en la cavidad estomacal. Después diré la importancia que tiene ese hecho para mí.

Sobre la digestión de la leche quiero hacer mención especial. Generalmente se cree que la leche contiene dos proteicos independientes, la caseína y la albúmina del suero; que la albúmina del suero es demolida como el resto de las albúminas; pero que la caseína, de digestión esencialmente tripsica, debe sufrir una coagulación previa por el fermento lab, para soportar después la acción proteolítica de la diastasa del páncreas. No es éste el parecer de Pawlow y de la Escuela de Petrogrado. Para aquel fisiólogo y para sus discípulos, la coagulación de la leche, es una demolición inicial, que separa el único proteico de la leche, la caseína, en dos fracciones, la albúmina del suero que permanece disuelta y el caseón que se coagula. Pawlow llega hasta negar que exista la quimosina y supone que la pepsina o el compuesto clorhídricopéptico hacen la primera demolición al provocar la caseificación. Por lo demás, el fermento que se ha llamado quimosina y al que se suponía dotado con el papel especial de coagular la leche, no sólo puede llenar ese objeto, si se recuerda que existe en el estómago de muchas aves y de muchos peces, en la sangre y en los tejidos de algunos vertebrados y aun de invertebrados y hasta en los órganos de algunas plantas, como en las flores de alcachofa.

Terminada en el estómago la proteolisis hasta el grado máximo a que puede llegar, los proteicos pasan al intestino a soportar nuevas acciones diastásicas por medio del jugo pancreático (tripsina y nucleasa 1) y del jugo entérico (erepsina, arginasa y quizá otras más).

¿En qué estado pasan los proteicos al intestino? En las siguientes formas:

1º Proteicos no atacados por el jugo gástrico.

2º Albumosas.

3º Peptonas.

A las primeras les hace recorrer la tripsina etapas semejantes a las que hizo la pepsina o el compuesto clorhídrico en el estómago: alcalialbúminas, albumosas y peptonas.

Las albumosas son igualmente demolidas; pero no sólo hasta el estado de peptonas, sino hasta una situación más simplificada.

A las peptonas pépticas y al primer estado de las peptonas trípsicas, algunos autores han convenido en llamar anfopeptonas, y las suponen compuestas de dos núcleos, el anti y el hemi; el primero resiste a la acción del jugo pancreático y será demolido por las diastasas del entérico; y el segundo, será atacado por la tripsina y llevado hasta la condición de polipéptide, primero, y después hasta la de ácido aminado.

Las primeras hemipeptonas son, en realidad, polipéptidos de grandes moléculas que aún conservan las propiedades químicas de las albumosas y de las peptonas. De los polipéptidos comienzan a desprenderse ácidos aminados fácilmente dislocables como la tirosina, la cristina y la triptofana. Desprendidos estos núcleos, los polipéptidos se convierten en compuestos cuyas moléculas son de mediana magnitud y de los que se desprenderá otro grupo, formado por el ácido glutámico, la leucina y la alanina. Este nuevo despojo convierte a los polipéptidos en cuerpos de pequeñas moléculas y que ya no tienen ninguna de las propiedades de las peptonas: son polipéptidos que acaban por resistir a la tripsina y que están formados por una agrupación de prolina, fenilalanina y glicocola. Sobre los nucleoproteicos no tiene acción eficaz la tripsina, como tampoco la tuvo la diastasa gástrica. Los nucleoproteidos son demolidos por una diastasa especial, la nucleasa, que acompaña a la tripsina en el jugo pancreático. Los productos de esa demolición son esencialmente las bases púricas (xantina, hipoxantina y urea.)

Para la demolición de los proteicos, la tripsina debe obrar en un medio favorable; el medio alcalino es el a propósito y especialmente cuando su alcalinidad equivale a la de una solución de sosa al 4 ó 5 por mil; sin embargo, en las etapas finales de la hidrólisis, la alcalinidad no es necesaria y hasta se dice que los últimos ácidos aminados aparecen más rápidamente en un medio neutro.

Agotada la acción hidrolítica de la tripsina, entra en acción la erepsina del jugo entérico.

Se sabe hasta el día, que el jugo entérico contiene tres diastasas proteolíticas: la erepsina, la nucleasa y la arginasa, las dos últimas, no de una manera indiscutible en el jugo libre; pero sí, seguramente, en el espesor de la pared intestinal.

La erepsina continúa la demolición de los proteicos que han resistido a la tripsina (las anti-peptonas especialmente) y que serán despojados sucesivamente de los núcleos que contienen: leucina, tirosina y bases exónicas. El jugo entérico del hombre y del perro tienen una acción demoledora eficaz; pero mucho más que el jugo libre, la maceración de mucosa intestinal. Este hecho demuestra que la erepsina no se convierte en totalidad hacia la cavidad intestinal y que una parte, quizá la mayor, queda en el espesor de la mucosa. La erepsina se encuentra asimismo en el páncreas, el bazo, el riñón y los músculos. Llamo la atención sobre esto, por la interpretación que daré después. En el espesor de la mucosa intestinal se encuentra una nucleasa 2, que obra sobre el ácido nucleínico, descomponiéndolo, cuando lo ha separado ya del nucleoproteide, la nucleasa 1, pancreática. No es un

hecho incuestionable, que la nucleasa entérica exista en el jugo libre, por más que muchos observadores sostengan que sí; pero de todos modos, existe en el espesor de la mucosa. Se ha descubierto una nueva diastasa, que quizá se encuentre en el jugo entérico libre y cuya acción sobre los otros ácidos aminados que no sean la arginina, es desconocida. A esta última la transforma en ornitina (ac. amidovale riánico) y urea.

El descubrimiento de la arginasa ha puesto en evidencia hasta qué grado puede llegar la demolición de los proteicos por las diastasas; asimismo, ha abierto el camino para la investigación de otros fermentos que puedan llevar la demolición adelante de los ácidos aminados. Por lo demás, la arginasa se encuentra también en los ganglios linfáticos y en el timo. Hasta aquí llegan actualmente nuestros conocimientos sobre la demolición digestiva de los albuminoides; en el capítulo siguiente veremos que esa descomposición obedece a una doble necesidad.

Para hacer la demolición de los albuminoides hasta los productos abiuréticos, he hecho digestiones "in vitro", pépticas y tríplicas. Para el primer caso he usado pepsina pura, acidulando el líquido digestivo, con clorhídrico en proporción conveniente; para el segundo he usado, unas veces páncreas de cerdo y otras de burrego, en maceración glicerínada. Los proteicos por digerir han sido unas veces cubitos de albúmina de huevo coagulada y otras, carne seca bien pulverizada. Como no he tenido estufa de temperatura constante, he puesto mis vasos de experiencia cerca de una hornilla y a un suave calor. Para obtener productos abiuréticos por digestión péptica, he necesitado tres o cuatro días y en algunos casos me ha quedado la duda de si una putrefacción inicial ha contribuido a la demolición. Con la digestión pancreática he visto aparecer los productos abiuréticos a las treinta y seis horas por lo regular, y en estos casos no he observado putrefacción del líquido en experiencia.

LA DOBLE NECESIDAD DE LA DEMOLICIÓN ANABÓLICA DE LOS PROTEICOS.— Se sabe hoy, que dos son los motivos biológicos de la demolición digestiva de los proteicos:

- 1º Facilitar su absorción al través del aparato digestivo.
- 2º Su reconstrucción específica.

No discutiré en esta memoria, porque está fuera de su objeto, el mecanismo de la absorción en el aparato digestivo; recordaré únicamente, que en esa función tienen o pueden tener intervención fenómenos complejos: los fenómenos de osmosis, los de las membranas semipermeables, los problemáticos canalillos epiteliales, los movimientos pseudopódicos del mismo epitelio, las pestañas vibrátiles, la plasmolisis, la intervención de los lipoides, etc.

Lo que interesa para el asunto que estudio, es el lugar de la absorción y la forma química a que deben llegar los proteicos para que puedan ser absorbidos. Con excepción de London, todos los fisiólogos aceptan como fuera de duda, que en el estómago se hace una absorción de los productos que resultan de la hidrólisis gástrica de los albuminoides; pero se ignora cuáles son los productos que pueden absorberse y hasta qué grado llega esa absorción.

El sitio propicio para la absorción es el intestino, esencialmente a partir del yeyuno. La mayor parte de los experimentadores suponen que el *máximum* de absorción se hace en el ileon, en el ciego, en el colon ascendente y en el transversal. La forma es asunto de discusión. El supuesto más generalmente aceptado es de que la absorción se verifica cuando los proteicos han llegado a los estados de

peptonas, polipéptidos y ácidos aminados y que bajo todas esas formas puede hacerse la absorción. Empero, no faltan autores que sostengan, que bajo la última forma se hace la absorción exclusivamente. Esto es poco probable y ni siquiera necesario para la función interesantísima de la reconstrucción hacia nuevas formas albuminoideas específicas.

El segundo motivo tiene en la actualidad, importancia biológica de primer orden. Es bien sabido que cada especie animal tiene sus albuminoides, sus grasas y quizá su glicógeno, específicos.

Los proteicos de la misma especie, aun teniendo igual cantidad de carbono, oxígeno, hidrógeno, azoe, azufre, etc., tienen propiedades especiales según el animal que se considere; basta para esto una diversa acomodación de los átomos en las respectivas moléculas. Es cosa conocida, por ejemplo, que la hemoglobina, uno de los proteicos mejor estudiados, cristaliza de distinto modo en cada especie animal.

Pues bien, para hacer una reconstrucción específica son demolidos los proteicos, y así, toman los núcleos que el nuevo compuesto debe llevar o los acomodan en la forma conveniente.

Armando Gautier afirma que las diferencias entre las especies son debidas a su diferente composición química y que la modificación química de los medios y de los tejidos de un organismo, quizá tenga mayor influencia sobre la mutación. Esta opinión me parece asimilable a la de una de las escuelas actuales sobre el transformismo, el naegelismo, fundado por Naegeli, que concede mayor importancia en la mutación de las especies, a las causas internas; al contrario del darwinismo, en donde se da la primacía a las externas.

RECONSTRUCCIÓN PROTHICA EN EL ORGANISMO ANIMAL.—He llegado al punto culminante de esta memoria, a la discusión de cuál es el lugar del organismo en donde se hace la reconstrucción de los proteicos. Este asunto que a muchos les parece resuelto con el supuesto de que, la reconstrucción se hace en el momento en que los albuminoides atraviesan el intestino, no tiene pruebas inequívocas en su abono, y sí, hay algunas objeciones que hacer a esa hipótesis. Por esto es, que voy a examinar sucesivamente, los hechos experimentales y los hechos de observación que pueden servir para sostener el pro o el contra de las hipótesis que deben surgir.

1.º—¿SE HACE LA RECONSTRUCCIÓN EN TODOS LOS TEJIDOS INDISTINTAMENTE?—Lo generalmente aceptado es que los proteicos se absorben indistintamente en el estado de ácidos aminados y polipéptidos, o en el de peptonas. La reconstrucción indistinta significaría una amplia circulación de peptonas en el organismo y es bien sabido que las peptonas son tóxicas, caracterizada muy bien su intoxicación por lo siguiente: incoagulabilidad de la sangre, vasodilatación (abdominal sobre todo) e hipotensión. Además, las peptonas inyectadas por la vía venosa aparecen rápidamente en la orina; esto significa que el organismo no las tolera y que se desprende de ellas cuanto antes. Todo esto justifica la creencia de que la reconstrucción proteica no se hace indistintamente en todos los tejidos; sino que debe hacerse sobre el sitio mismo de su absorción o muy cerca de allí.

2.º—¿LOS LEUCOCITOS HACEN LA RECONSTRUCCIÓN?—Este parecer ha tenido sus adeptos y se ha supuesto que los glóbulos blancos de los ganglios mesentéricos son los adaptados, principalmente, para esa función reconstitutiva; ejerciendo en cierto modo, una de las variadas maneras de defender el organismo contra los agen-

tes exteriores (en el caso presente contra la intoxicación peptónica). La siguiente experiencia destruye la hipótesis de una reconstrucción proteica leucocitaria: se inyectan en una vena linfática de la pata posterior de un perro, 5 cg. de proteosas durante treinta minutos (las proteosas se han disuelto previamente en suero linfático) y se recoge la linfa del canal torácico: veinte minutos después, comienzan a aparecer las proteosas en la linfa. Esta experiencia demuestra que en veinte minutos (tiempo que se conceptúa como suficiente) los leucocitos no han podido transformar una pequeña cantidad de proteosas (c.05).

3^o—¿LA RECONSTRUCCIÓN SE HACE EN LA MISMA CAVIDAD INTESTINAL O CUANDO LAS PROTEOSAS ATRAVIESAN LA PARED DEL INTESTINO?—Esta hipótesis parece confirmada con las siguientes experiencias:

a. Se aísla una asa intestinal de un perro, con dos ligaduras; se abre y se introduce en ella una solución de proteosas. Por el cabo periférico de la arteria mesentérica, se hace circular sangre desfibrinada que se recoge por la vena mesentérica. Al cabo de algún tiempo se ve que las proteosas han desaparecido de la asa intestinal ligada; pero no se encuentra en el líquido de la circulación artificial.

b. Si en una solución de proteosas en sangre desfibrinada se ponen fragmentos de intestinos frescos, se nota que al cabo de algún tiempo han desaparecido las proteosas.

A las dos experiencias anteriores, se deben hacer las objeciones siguientes:

a. Las experiencias hechas con proteosas son insuficientes y buenas para la época en que se suponía que las proteosas, eran la última etapa de la hidrólisis digestiva. Hoy sabemos que la tripsina y la erepsina llevan la demolición hasta los ácidos aminados y que la arginasa puede conducirlos más lejos aún. Si las proteosas han desaparecido, es porque fueron transformados en ácidos aminados.

b. Si parece incuestionable la existencia de erepsina y quizá de nucleasa entérica (la llamo así para diferenciarla de la pancreática) y arginasa en el jugo libre, todo el mundo está de acuerdo también en que, la mayor cantidad de esas diastasas se encuentra en el espesor de la mucosa intestinal, y si están allí, es porque deben desempeñar algún papel, no están inútilmente; siendo como son diastasas demolidoras, ocurre pensar que la descomposición de los proteicos continúa, mientras atraviesan la pared intestinal. No podría suponerse que la erepsina, la nucleasa y la arginasa se convirtieran en la pared intestinal, en reconstructoras (acción inversa, que no es extraordinaria en los fermentos) porque en las digestiones 'in vitro' tiene un poder demolidor más grande, la maceración de pared intestinal que el jugo entérico libre.

4^o—¿PUEDE EL HÍGADO HACER LA RECONSTRUCCIÓN DE LOS PROTEICOS?—Refiero los siguientes hechos de observación en favor de esa hipótesis:

a. Las grasas pasan a la circulación por la vía linfática y son absorbidas en estado de emulsión o bajo la forma de jabones; estos últimos son tóxicos y deben soportar la acción de la lipasa que los transforma en grasas específicas; la lipasa se encuentra en la sangre; pero especialmente en uno de sus elementos figurados: los leucocitos. Así pues, las grasas deben ponerse en contacto, cuanto antes, con los leucocitos, y las mejores condiciones para esto las encuentra en el canal torácico.

Los azúcares pasan esencialmente por la vía venosa para ser detenidos en el hígado, transformados en glicógeno y almacenados, principalmente, en el mismo hígado.

Las sales pasan indistintamente por el sistema linfático o por el venoso, aunque no niego que la absorción se hace principalmente por esta última vía.

Las proteínas pasan esencialmente por la vía venosa. Pues bien, si se conviene en la necesidad funcional del paso de las grasas por la vía linfática y de los azúcares por la vía venosa, hemos de suponer también que semejante necesidad existe para que los proteicos pasen por la vía venosa, con dirección al hígado como los azúcares.

b. En algunas enfermedades del hígado hay peptonuria. En el supuesto de que la reconstrucción proteica se hiciera en este órgano, su mal estado impediría la función proteogénica y las peptonas pasarían sin transformación para eliminarse rápidamente por la orina.

c. Entre las funciones antitóxicas del hígado se menciona la de impedir la propiedad anticoagulante de las peptonas cuando éstas se han inyectado por la vena porta, porque el hígado modifica o transforma dichas peptonas. En rigor no se puede afirmar, pues no hay hecho experimental que lo demuestre, si la modificación o la transformación se hace en sentido restructor (albúminas) o en sentido demoledor (ácidos amínicos).

d. He dicho anteriormente, que existe erepsina en el espesor de la región pilórica del estómago y que esa diastasa jamás se vierte hacia la cavidad. Es de suponerse que está ahí con algún objeto funcional, que no puede ser otro que el de continuar la demolición de los proteicos cuya hidrólisis comenzó la pepsina. Este hecho, que aislado no tendría valor alguno, sí lo recibe y lo da a los hechos de observación mencionados antes.

Las siguientes experiencias obran en contra de la hipótesis de una función más, agregadas a las múltiples que tiene el hígado; la función proteogénica:

a. A tres perros con fístula de Eck, se les alimenta en la forma siguiente; a uno con carne, a otro con gelatina y al último con ovalbúmina; estos alimentos contienen respectivamente, 10.5, 36.5 y 8 a 9 por ciento de ácido glutámico. Examinado el plasma en sus proteínas, no hay diferencia alguna en la cantidad de ácido glutámico; además, la sangre no da reacción de precipitina, que revele la absorción de aquellos proteicos "in natura", ni contiene albumosas, peptonas o ácidos amínicos. (Experiencias de Abderhalden, Funk y London).

b. Un perro con fístula de Eck, puede mantenerse durante ocho días en equilibrio azoado y sin pérdida de peso, si se le da como alimento azoado, únicamente, carne que haya soportado la hidrólisis hasta el último extremo. (Experiencia de Abderhalden y London).

c. En el hígado hay erepsina y arginasa (diastasas domoladoras) en proporción muy apreciable, y siendo consecuente con lo que antes he dicho, debo suponer que en el hígado continúa la demolición de los proteicos, a menos que suponga que aquellas diastasas se han convertido en el lugar a que me vengo refiriendo.

Por la revista que he hecho en este capítulo, puede afirmarse que el sitio en donde se hace la reconstrucción de los proteicos, lleva aún interrogante. Hecho incontestable no es, que la reconstrucción se haga en la pared del intestino, o exclusivamente ahí, porque no existe una prueba experimental directa que tal cosa demuestre. El asunto queda abierto a la experimentación y cuando juzgue yo que mi habilidad en trabajos de laboratorio pueda darle alguna garantía a los que emprendo, me propongo hacer investigaciones en ese sentido.

Por ahora me siento inclinado a creer lo siguiente:

1º Que el proteico, para ser reconstruido en un sentido específico necesita disponer todos sus núcleos por separado y para esto las proteínas proveedoras deben estar demolidas en su mayor parte hasta la condición de ácidos aminados y en ocasiones más lejos aún.

2º Que la demolición puede continuar a través de la pared del intestino, de la región pilórica del estómago y en el hígado, pues la presencia de diastasas de moledoras en esos sitios, inclina al ánimo a creer tal cosa.

3º La reconstrucción de los proteicos a partir de los ácidos aminados no se hace indistintamente en los tejidos, porque no se les encuentra circulando en la sangre, en cantidad apreciable, ni siquiera después de las comidas.

4º La reconstrucción debe hacerse, tanto en el hígado como en la pared intestinal. Una misma función practicada por dos órganos distintos, no es excepcional. Se sabe, por ejemplo, que tanto las hormonas de las glándulas suprarrenales, como la hormona de la hipófisis y una de las fabricadas por los ovarios, elevan la tensión sanguínea y aumentan la energía de los latidos del corazón; se sabe también que aparte de la enteroquinasa, existe una hormona fabricada por el bazo, que transforma el tripsinógeno en tripsina. Ejemplos de esta especie, pueden multiplicarse en la actualidad.

LA DEMOLICIÓN CATABÓLICA DE LOS PROTEICOS.—Para completar el ciclo de los proteicos debo decir, necesariamente, cómo se efectúa la demolición catabólica. Con este asunto de importancia extrema podría formarse un amplio estudio aparte, y en esta ocasión no haré más que un rápido recorrido y sólo con el objeto de completar mi estudio actual.

Antes de los trabajos de Berthelot y de Armando Gautier, se afirmaba que la desasimilación de los albuminoides se hacía exclusivamente por oxidación. Hoy se sabe que la oxidación es la etapa final y que como en la demolición anabólica, la hidrólisis y el desdoblamiento simple vienen en primer término. Estos hechos fueron conocidos después de las investigaciones sobre las reacciones endotérmicas de los tejidos, de la anaerobiosis individual de los elementos celulares, del conocimiento perfecto de los ácidos aminados y de los estudios de Gautier y de Bouchard sobre las tomaínas y las leucomaínas.

A priori, se podría asegurar que los productos de la demolición catabólica son como los de la demolición anabólica. La semejanza de los productos de la última con los de la hidrólisis química da fuerza a ese parecer. Sin embargo, es excepcional encontrar ácidos aminados libres en la circulación y hasta hoy se sabe que en estado normal puede haber arginina en el bazo, leucina en el hígado y glicocola en el riñón y en las orinas, ya sea sola o bien combinada con el ácido benzoico para formar ácidos hipúricos. Es cierto, asimismo, que los ácidos biliares (glicocólico y taurocólico) son combinaciones de ácido colálico con un ácido aminado, la glicocola o la taurina. La glicocola se encuentra en los núcleos proteicos; la taurina no, pero es derivado del grupo cistina: la cisteína es un disulfuro de la cistina y puede transformarse "in vitro" en ácido cisteico que, con pérdida de CO₂ se convierte en taurina. En ciertos estados patológicos, como en la ictericia grave, la intoxicación por el fósforo, la fiebre tifoidea y la viruela, se encuentran en la orina ácidos aminados como la leucina, la tirosina, la glicocola y la alanina. En la cistinuria hay eliminación de la cistina y en la alcaptonuria, de ácido homogentisínico, derivado de los núcleos tirosina y fenilalanina. La demolición catabólica se puede hacer también por un procedimiento anaerobio semejante al que transforma la glicosa en al-

cohol y ácido carbónico y que se ha llamado procedimiento por combustión interna. Un ejemplo vulgar de ese procedimiento es la putrefacción bacteriana de los proteicos que termina en la producción de tomaínas. Tres casos típicos de esas reacciones son la producción de paraoxifeniletilamina que deriva de la tirosina, la putrecina que sale de la ornitina y la cadaverina de la lisina. En circunstancias normales y durante la vida, las células producen otro grupo de alcaloides, de origen anaerobio, que tiene gran parecido con las tomaínas y que como es bien sabido, se llama leucomaínas.

Después de los procesos de hidratación y de reducción, los derivados de los proteicos deben soportar la desaminación. Esta se observa siguiendo paso a paso los fenómenos de la putrefacción albuminoidea. Así, se ve que la alanina se transforma en ac. propiónico, la fenilalanina en ac. fenilpropiónico. En el hombre normal se observa la transformación de las aminopurinas (adenina y guanina) en oxipurinas (hipoxantina y xantina), la tirosina y la fenilalanina en ácido homogentisínico.

En la orina del conejo al cual se ha dado "*per ore*", alanina, se encuentra ácido láctico. Lo mismo se observa en el conejo cuando se le aplica por la vía hipodérmica una solución de ácido aminopropiónico.

La desaminación tiene por objeto separar el amoníaco, el que debe convertirse en urea por los medios que diré en seguida. Esta función la hacen, según se cree, diastasas desaminantes especiales. Los otros productos de la desaminación, que son simplemente ácidos grasos, deberán estar sometidos a las mismas modificaciones que éstos, antes de ser eliminados bajo la forma final de ácido carbónico y agua.

He llegado al final de la demolición catabólica, al producto último de la descomposición de los proteicos, la urea, y aunque en rigor no es único, lo he llamado el último porque es el más importante; baste recordar que el ázoe de la urea, representa las ocho décimas partes de ázoe total eliminado. Los inmediatos precursores de la urea son el amoníaco, los carbonatos y el ácido úrico. No diré de qué manera se transforman esos precursores en urea; ésta es una de las cosas más sabidas en Fisiología. Haré hincapié solamente en esto, que la urea no es únicamente un producto de oxidación y que también puede formarse por hidrólisis, por síntesis y por deshidratación. La urea deriva por hidrólisis del grupo ureógeno de los proteicos: ya he dicho que la arginina influenciada por la arginasa, se transforma en ornitina y urea. De la misma arginina puede derivar la urea por síntesis y deshidratación, porque es el único de los fragmentos del edificio albuminoideo que tiene dos átomos de ázoe unidos al mismo átomo de carbono, formando así el esqueleto de la urea. La urea por síntesis puede proceder del amoníaco que combinado con el ácido carbónico, forma carbonato de amoníaco, que si pierde dos moléculas de agua se transforma en urea. Como productos accesorios finales de desasimilación, mencionaré el amoníaco, la creatinina (que procede esencialmente de la desasimilación del ázoe endógeno) y el ácido hipúrico, que como dije antes, es un compuesto sintético de la glicocola y el ácido benzoico.

LA REANUDACIÓN DEL CICLO.—La urea, el amoníaco, el ácido carbónico y el agua, son tomados de nueva cuenta por los vegetales, ya del suelo, ya de la atmósfera y de esta manera reanudan el ciclo, comenzando la reconstrucción de los proteicos. Así el grupo que he escogido para esta memoria, sigue la ley general de la vida: "nada se crea, nada se pierde, todo se transforma."

México, febrero y marzo de 1917.

BIBLIOGRAFIA

- 1891.—Olof Hammarsten.—*Lehrbuch de Physiologischen Chemie.*
- 1891.—Munk.—*Lehrbuch der Physiologie.*
- 1895.—José Ubeda y Correal.—*Estudio sistemático de las bases de origen animal.—*
Memoria de la Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales de Ma-
drid.
- 1905.—B. Luciani.—*Fisiología Humana.*—Madrid.
- 1905.—Allyre Chassevant.—*Précis de chimie physiologique.*—París.
- 1905.—L. Lantanié.—*Elements de physiologie.*—París.
- 1906.—Rober Tigerstedt.—*Human physiology.*—Londres.
- 1906.—Fischer.—*Physiology of alimentation.*—Londres.
- 1906.—Zuntz, Loewy, Müller und Gaspari.—*Hohenklíma und Boegwerandungen.*
(en los artículos sobre el metabolismo).—Berlín.
- 1908.—Budgget.—*Physiology.*—Londres y Nueva York.
- 1908.—Luk.—*The nutrition.*—Londres.
- 1908.—Pawlok.—*The digestive glands.*—Londres.
- 1912.—M. Arthus.—*Physiologie.*—París.
- 1912.—M. Arthus.—*Chimie physiologique.*—París.
- 1912.—E. Lambling.—*Biochimie.*—París.
- 1912.—Howell.—*Physiology.*—Londres.
Engelmann's Archiv.
Pfüger's Archiv.