

teriores casos pienso hacer empleo de los mismos para valorizar sus resultados frente por frente del novasurol.

**Conclusión:** El novasurol, aplicado al tratamiento de las flebitis (puerperales y post-operatorias), devuelve prontamente la movilidad al miembro afectado, suprimiendo rápidamente el dolor y haciendo desaparecer progresiva e inmediatamente el edema del miembro.

Poco tiempo después de haber sido leído este trabajo, el autor tuvo oportunidad de tratar una paciente que presentaba un epiteloma de la cicatriz umbilical propagado al epiplón y al intestino. La enferma recibió dos series de aplicación de terapia profunda con rayos X y, en su evolución rápida, que duró seis meses, aparecieron dos flebitis: primero, en el miembro inferior derecho y, poco después, en el izquierdo. En las dos, la desaparición rápida del dolor y del edema se obtuvieron con inyecciones intramusculares de salirgán, habiendo recobrado los miembros su movilidad normal. La enferma finalmente murió en estado de caquexia, sin que reaparecieran las flebitis.



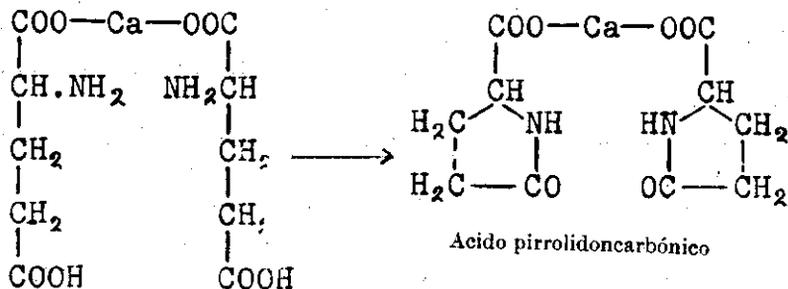
## **Cicloenolización de las cadenas de polipéptidos \***

Por el Dr. ELISEO RAMIREZ\*\*

La ciclización es un fenómeno químico de gran importancia en la química fisiológica, por la aparición de nuevas propiedades en las moléculas cíclicas. En general, el fenómeno de ciclización se presenta en ciertas reacciones de descomposición o de síntesis; el ejemplo más conocido es el de la formación del ácido pirrolidon-carbónico. Abderhalden y Kautsch (1), demostraron que calentando la sal cálcica del ácido glutámico, las dos cadenas laterales se cierran, resultando dos anillos según la fórmula siguiente:

\* Trabajo de turno leído en la sesión del 22 de febrero de 1939.

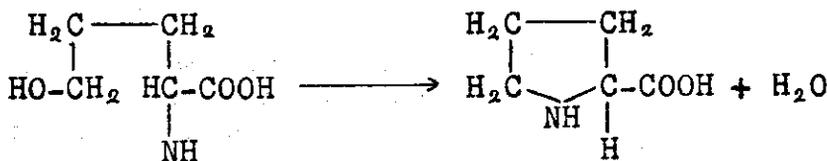
\*\* Con la colaboración de la Dra. M. D. Rivero.



Acido glutámico

Acido pirrolidonicarbónico

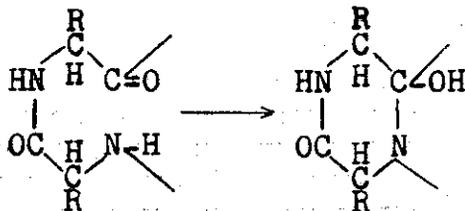
Sorensen encontró otra reacción de ciclización evaporando el ácido  $\alpha$ -amino-d-oxivaleriánico en solución ácida, obteniendo un ácido aminado heterocíclico el  $\alpha$ -pirrolidonicarbónico (prolina). La tendencia a la clausura de anillos heterocíclicos carbo-nitrogenados, ha sido estudiada por Visco (2).



Acido  $\alpha$ -amino-d-oxivaleriánico

Acido  $\alpha$ -pirrolidonicarbónico (prolina)

Troensegaard sostiene la hipótesis de que la molécula proteica está constituida por anillos heterocíclicos de pirrol, imidazol y piridina, que se rectifican durante la hidrólisis, con aparición de amino-ácidos. La hipótesis de Troensegaard ha sido recientemente desarrollada por la Srita. Wrinch (3), demostrando la posibilidad de la ciclización de la molécula aminoácida, con aparición de una función enólica, de acuerdo con la fórmula siguiente:



Esta doctrina desarrollada por la Srta. Wrinch con el nombre de "ciclización", corresponde al proceso señalado desde hace tiempo por Pictet, como un fenómeno frecuente en las celdillas vegetales.

La polimerización de los cicloles ha sido desarrollada por Lloyd y Wrinch, y confirmada en su parte teórica por el estudio de los residuos aminoácidos, efectuado por Bergmann.

Utilizando la teoría de Wrinch, hemos estudiado cuál sería la organización de una cadena polipéptida en que se efectuara la ciclización carbo-nitrogenada.

La fórmula general de los aminoácidos es:

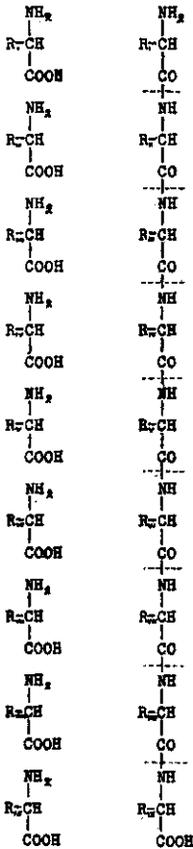
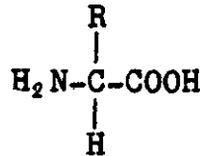


Fig. 1



Colocando, unos a continuación de otros, los ácidos aminados, cuya distinta composición se expresa sobre la letra R, se tiene la siguiente serie: (Fig. 1).

La función amina de un ácido aminado se une con la función carboxilo del siguiente, eliminando una molécula de agua y generándose una cadena polipéptida (Fig. 2), cuya reacción anfótera está señalada por las funciones amina y carboxilo con que principia y termina la cadena. Para mayor claridad en la explicación de la cicloenolización de la cadena, la escribiremos en la línea quebrada expresada por la Fig. 3, y en forma monoplanar. La ciclización de la cadena principia suprimiendo un H de la función amina del N uno, que dejando libre una valencia, se une al C seis, para lo cual es menester que aparezca en él una valencia libre por desalojamiento del H adherido al C cinco, lo que origina la aparición en esta C de una valencia libre que servirá

para generar el segundo anillo, repitiéndose el desalojamiento de átomos de H a lo largo de toda la cadena, hasta el C penúltimo, que no pudiendo entrar en ciclización por falta de elementos en la cadena, deja una valencia libre, la cual es ocupada con el H que habíamos tomado de la función amina inicial, según se explica en la Fig. 2.

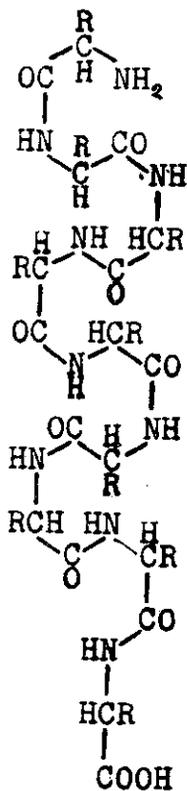


Fig. 2

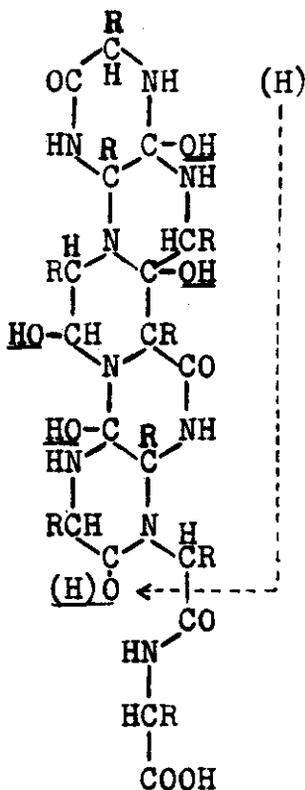
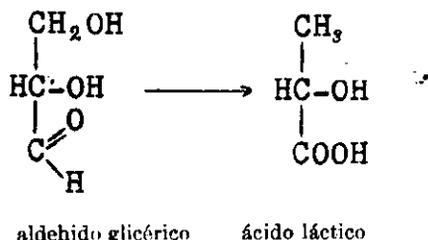


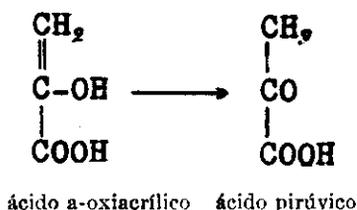
Fig. 3

Las objeciones que podrían hacerse a nuestro esquema, son dos: 1a., el salto de un H desde el principio hasta el fin de la cadena; 2a., la emigración de los H de una posición a otra en el trayecto de la cadena. La primera objeción es fácilmente destruída si se acepta, como desde hace tiempo lo señalaron Herzfel y Kringel, que la cadena polipéptida no es rectilínea, sino de forma anular, en virtud de la unión del extremo amina con el extremo

carboxilo, a favor de las valencias accesorias, por lo que no se suprime la reacción anfótera del polipéptido. La emigración de átomos en una misma molécula, se ha señalado desde hace tiempo para explicar la producción de ciertos isómeros, especialmente en las reacciones diastásicas; como por ejemplo, en la producción del ácido láctico a partir del aldehído glicérico:



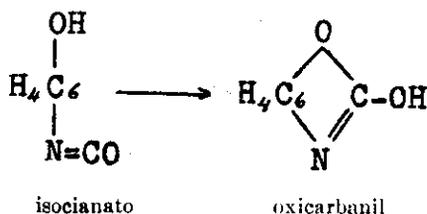
Otro ejemplo lo suministra la producción del ácido pirúvico a partir del ácido a-oxi-acrílico:



Esta emigración de átomos dentro de una sola molécula fué considerada por Richmond (4), como una "flip-flop theory". Sin embargo, se conoce en la actualidad un enorme número de casos de emigración, que han ameritado la creación de la teoría química del reajuste, "molecular rearrangements theory". El reajuste puede ser definido como una reacción unimolecular, de la que resulta una modificación estructural de la molécula (Porter) (5). El reajuste se efectúa frecuentemente por hidrólisis; pero en muchos casos no hay ninguna reacción externa, sino reacciones internas comparables a las que hace tiempo señaló Canizzaro. Un tipo de estas reacciones es la transformación del acetilcloroaminobenceno anhidro, en paracloroacetanilida, bajo la acción de la radiación ultravioleta. La velocidad con que se efectúa la emigración, impide descubrir la producción de cuerpos intermediarios.

En el libro de Porter (loc. cit.), se encuentra una abundante bibliográfica de emigraciones de H, de C a N, N de N a C, de C a C,

de O a C y la existencia de procesos reversibles, aun cuando la mayor parte de los reajustes consiste en la formación de isómeros irreversibles. La cicloenolización de los aminoácidos constituye, como lo señala Wrinch, un proceso de facilísima reversibilidad. El reajuste con ciclización ya había sido demostrado en productos diferentes de los aminoácidos como, por ejemplo, en el paso del isocianato a oxicarbanil:



La teoría de la cicloenolización de la cadena de polipéptidos, conforme la acabamos de desarrollar, produce los siguientes resultados: 1o., aparición de actividad óptica; 2o., aparición de funciones enólicas transitorias en los carbonos asimétricos y producción de cicloles; 3o., acortamiento considerable de la cadena del polipéptido; 4o., el paso de su reacción anfótera a reacción ácida por supresión de una función amina con persistencia de la función carboxilo; 5o., formación de un isómero con conservación íntegra de la molécula, lo que sólo exige pequeñísima energía desencadenante; 6o., liberación de una apreciable cantidad de trabajo; y 7o., fácil reversibilidad isodinámica del proceso.

Si se tratara de encontrar un fenómeno fisiológico, en que los resultados anteriores fueran claramente ostensibles, no podría uno menos de referirlos a la contracción muscular.

La cicloenolización de la cadena polipéptida como causa inicial y fundamental de la contracción muscular, no invalida la participación que para desencadenar el fenómeno y para cumplirse el metabolismo concomitante, pueda tener la producción del ácido láctico, las modificaciones de los compuestos fosforados, ni los demás fenómenos químicos concomitantes que se relacionan con la energética de la actividad del músculo.

Las hipótesis sobre el mecanismo de la contracción muscular, no sólo carecen de comprobación, sino que son insostenibles. Las hipótesis que hasta la fecha se han dado para explicar el meca-

nismo de la contracción muscular, se basan en las modificaciones que se producen durante la contracción, en las bandas anisótropa e isótropa de la sarcómera, lo que no puede deberse a una imbibición acuosa, con la transformación de hidrogeles en hidrosoles, porque el examen de la fibra muscular viva, con luz polarizada, demuestra que no hay verdadera inversión de las estrias, sino que las sustancias isótropa y anisótropa conservan sus posiciones relativas; además, el aumento de la sustancia anisótropa por adsorción o imbibición de la isótropa, no ensancharía la sarcómera con el acortamiento correspondiente, por originarse un trabajo accesorio que contradice formalmente el principio del trabajo mínimo de Poincaré. La hipótesis que acepta los cambios de forma de la sarcómera como debidos a modificaciones en la tensión superficial, no concuerda con el principio de Gibbs que señala que todos los cambios posibles en un medio heterogéneo, se hacen en el sentido de un valor mínimo de la tensión superficial; esto es, en el sentido de la entropía mínima.

El acortamiento de las fibrillas proteínicas que constituyen la sustancia anisótropa sería, en nuestra hipótesis, el factor activo de la contracción; y el intercambio aparente entre las sustancias de simple y de doble refracción, consecuencia pasiva de la actividad contráctil. Por otra parte, la estriación, que ha sido diversamente interpretada por los distintos investigadores y hasta considerada como una simple imagen óptica por Lutenbacher, aparece en el curso de la evolución ontogénica sobre una fibra muscular que ya era contráctil. La vesícula cardíaca del embrión se contrae antes que aparezca la estriación. Toda hipótesis sobre la contracción, para que sea válida, debe aplicarse tanto a la fibra estriada como a la lisa, puesto que la estriación es un epifenómeno que modifica la propiedad contráctil solamente.

Los cambios estructurales de la molécula proteínica, comunes a la fibra lisa y a la estriada, se deben traducir por modificaciones ópticas, lo que se comprueba por el examen con los rayos X, ya que el espectro de una fibra muscular en reposo demuestra que sus proteínas tienen la forma de cadenas braquinemáticas, comparables a la  $\alpha$ -queratina de Astbury, pasando al estado de cadenas oligonemáticas durante la actividad. Creemos, sin embargo, que la demostración objetiva de la cicloenolización de la proteína muscular activa, durante la contracción, sólo podrá lograrse por

medio del espectro de resonancia a la luz monocromática. El efecto Raman es capaz de descubrir las modificaciones estructurales de las moléculas; desgraciadamente no está a nuestro alcance un espectrógrafo de red de gran dispersión, que nos permitiera comprobar la doctrina.

#### B I B L I O G R A F I A

- (1) Abderhalden und Kautsch.—Zeitsch. f. Phys. Chem. 1910. vol. LXIV.
- (2) Visco.—Boll. Soc. Ital. biol. sperim. 1930. 2.
- (3) Wrinch.—Nature. 1936. 411. 1937. 578-653.
- (4) Richmond.—Meeting of the Amer. chem. Soc. 1927. April.
- (5) Porter.—Molecular rearrangements, Amer. Chem. Soc. Monograph, Series. 1928.



### Elogio del Dr. Ulises Valdés \*

Por el Dr. ROSENDO AMOR E.

Vengo a pronunciar unas cuantas palabras de elogio sincero, en honor de uno de los más connotados Presidentes que ha tenido la Academia (1912-13), a presentar a ustedes una síntesis de lo mucho que significó para nosotros y para la profesión, la vida ejemplar de este Maestro, que vivió enseñando todo lo que supo y difundiendo en las publicaciones médicas, todo el enorme caudal de sus conocimientos profesionales. Sus trabajos académicos, la mayor parte originales, y sus notas prácticas, llevaron el sello inconfundible de su personalidad: marcada tendencia docente. El Dr. Valdés jamás soñó en fantasías clínicas o terapéuticas; todos sus trabajos se inspiraron en la verdad comprobada plenamente por su gran experiencia y saber.

Don Ulises Valdés nació en la ciudad de Morelia el 24 de febrero de 1874, siendo sus padres D. Antonio Valdés, honorable comerciante de la localidad, y Dña. Ramona C. de Valdés. El destino quiso ponerlo a prueba, dejándolo en la orfandad a la edad de cinco años; pero el destino también le dió un hermano mayor: el Lic. D. Luis, que se encargó de su educación y sostenimiento; sin embargo, poco tiempo después de terminada su educación primaria y mal pásada la mayor parte de su primera infancia, ingresó al pri-

\* Leído en la sesión celebrada el 8 de febrero de 1939 y en la que fué descubierto el retrato del Dr. Valdés en la Sala de Actos de la Academia.