

# SOBRE LA SÍNTESI DELS ÀCIDS AMÍNICS PELS ORGANISMES ANIMALS

per

JAUME RAVENTÓS

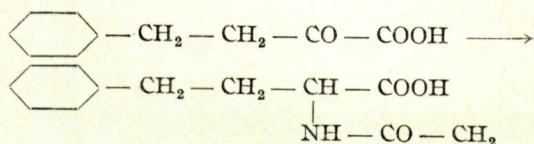
MONTSERRAT FARRAN

Un dels problemes més foscos que avui trobem en l'estudi del metabolisme animal, és la possibilitat de sintetitzar-s'hi els àcids amínics a partir de cossos de més petita complicació molecular, cosa fàcilment demostrable en els vegetals.

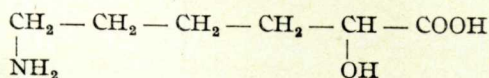
Com sempre, per a l'estudi d'aquests processos sintètics s'ha començat derivant-lo del coneixement dels processos de desintegració, i quan O. Neubauer (1) va poder demostrar en els alcaptonúrics que la via de la desaminació dels aminoàcids és el pas per la fase de quetoàcids, va iniciar-se l'estudi del procés sintètic. D'aleshores ençà s'ha anat avançant en el seu coneixement, que presenta dos problemes diferents : la fixació en una cadena d'àtoms de carbon d'un radical amínic i la construcció d'aquesta cadena. D'aquest últim solament indicarem algun dels seus punts de vista més importants : presenta diferències notables, segons quin sigui l'àcid a formar, encara que tots ells, fora de glucocola, prolina i oxiprolina, poden ésser considerats com derivats de l'alanina, el quetoàcid del qual, l'àcid piruvic, és un dels productes més importants que es troben en el meta-

bolisme intermediari dels glúcids. És solament en la glucocola on es veu el veritable procés sintètic, creient Brugsh (2) que la producció d'àcid hipúric en l'animal s'explicaria pel contingut de glucocola en els pròtids destruïts, però investigacions posteriors d'Abderhalden i Hirsch (10) són contràries a aquesta opinió, ja que el contingut de glucocola de l'organisme no disminueix per més àcid benzoïc que ingereixi l'animal d'investigació. Altres, com Zimmermann (3), cerquen l'origen de la glucocola formada en els productes de desintegració de les purines (alantoïna), per l'àcid glioxílic o per la desintegració d'aminoàcids de cadena més llarga. Tant l'àcid glioxílic com l'alantoïna es troben en l'organisme en quantitats que no són suficients per a sintetitzar les quantitats de glucocola que poden formar els animals; en canvi, la seva síntesi, a partir d'altres àcids amínics, no és possible perquè el primer procés desintegratiu que sofreixen, és la desaminació. Csouk (4), Griffith i Lewis (5), han volgut provar la síntesi de la glucocola, a partir de diferents productes de la desintegració proteica, amb resultats negatius. Per altra banda, Lewin (6), Widmark i Jensen-Carlen (7) i Griffith i Lewis (5) volen provar que la síntesi es verifica a partir dels glúcids, i per últim, Ringer (8) i Sassa (9) cerca la substància mare de la glucocola en els productes de desintegració dels glúcids i en l'àcid glioxílic, però tots ells han obtingut resultats incerts. Malgrat això, hem de suposar que el procés sintètic de la glucocola es fa a despeses dels productes intermediaris del metabolisme dels glúcids. Més difícil seria explicar la formació dels aminoàcids cíclics que podem considerar com a derivats per substitució en el carbó  $\beta$  de l'alanina. Per altra part, se sap la necessitat de certs àcids amínics, com el triptòfan, en les racions alimentoses.

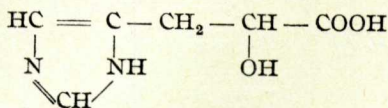
El procés de l'aminació dels àcids no nitrogenats fou estudiat per primera vegada per Knoop, el 1910 (11), basant-se en els treballs de Neubauer, i va arribar a demostrar la possibilitat d'aquesta síntesi per l'administració a gossos de l'àcid  $\gamma$  fenil  $\alpha$  quetobutíric, apareixent en l'organisme el derivat acetilat de l'àcid  $\gamma$  fenil  $\alpha$  aminobutíric. L'oxiàcid corresponent (fenil-oxibutíric) produïa, encara que en quantitats més petites, el mateix cos.



El mateix procediment d'afegir a les racions alimentoses cadenes no nitrogenades, ha estat usat per diferents experimentadors, per aprovar la síntesi dels aminoàcids. Així, tenim les experiències d'Abderhalden (12), en rates a les quals no pot substituir el triptòfan, en les racions alimentoses, pels àcids fenil-piruvic i fenil-làctic, veient la impossibilitat de la formació d'aquest àcid amíic cíclic, a partir dels seus queto o oxiàcids corresponents. Per altra part, Mc. Ginty, Lewis i Marvel (13), poden substituir, en experiències semblants, la lisina per l'àcid  $\alpha$  oxi- $\epsilon$  aminocaprònic:



i, per altra part, Cox i Rose (14), aconseguen substituir la histidina per l'àcid imidazol-làctic.

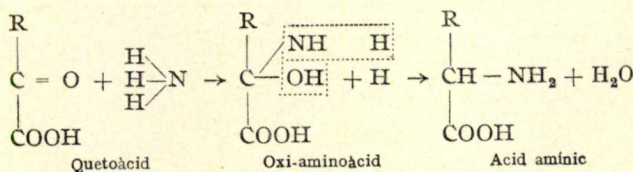
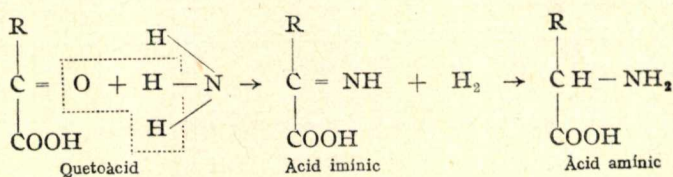


Daten del mateix temps que les primeres experiències de Knoop, els treballs d'Embden i Schmitz (15), Embden i Kondo (16), Embden i Fellner (17), que, performent fetges amb líquids que contenen queto o bé oxiàcids, arriben a isolar dels líquids de perfusió els àcids amínics corresponents.

Dakin i Dudley (18), per la mateixa tècnica, sintetitzen l'àcid fenil-aminoacètic, a partir de l'àcid-fenil-glioxílic.

Més tard, Knoop (19), va arribar a sintetitzar «in vitro», els àcids amínics per l'acció catalitzadora del negre de paladi, a partir de quetoàcids en solució aquosa o alcohòlica en presència d'amoníac.

El mateix Knoop, en col·laboració amb Oesterlin (20), obté els mateixos resultats, substituint l'amoníac per la metilamina, però emprant dimetilamina no pot obtenir la síntesi del nitrogen amínic. D'aquestes experiències, s'arriba a la suposició que la síntesi pot efectuar-se per dos camins diferents, passant per la fase d'un aminoàcid, o bé per la d'un oxiaminoàcid. En el cas que per la síntesi es partís d'un oxiàcid, aquest s'hauria de transformar prèviament en quetoàcid.



Fins ara tots els experimentadors havien usat els tres procediments indicats : les racions alimentoses amb queto-àcids, la perfusió del fetge o els procediments catalítics del negre de paladi. Nosaltres, influenciats més aviat per l'escola d'Embden, hem volgut estudiar aquests processos sintètics en animals sencers, injectant endovenosament solucions d'àcid làctic neutralitzades amb un PH de 7'5. Durant el transcurs de l'experiència, hem fet determinacions de les diferents fraccions nitrogenades de la sang de l'animal. Les experiències que fins avui hem verificat, poden agrupar-se en dues sèries diferents.

En la primera, l'àcid làctic injectat és neutralitzat per l'amoníac, o sigui, que la solució injectada és pràcticament una solució de lactat amònic. Hem operat de la següent manera. Prenem 1 cc. d'àcid làctic Merck per quilogram de l'animal d'experimentació; el posem en una càpsula o un vas de precipitat, amb unes gotes de l'indicador universal de la mateixa casa; afegim amoníac fins que el líquid pren un to que indica que hem neutralitzat la solució, i diluïm amb sèrum fisiològic fins un volum d'uns 150-200 cc. Injectem lentament la solució i determinem el N amínic pel mètode de Folin i Wu, el N ureic per la ureasa i el N amoniacal.

Els resultats obtinguts són els següents:

#### Experiment 1

17-I-1931. Gos d'11 kg.

		N amoniac	N amínic	N ureic
4.15 h.	Anestèsia cloralosa.			
5	1. <sup>a</sup> presa sang.....	1'74	6'96	19'89
5.15	Injecció d'11 cc. àcid làctic.			
5.30	2. <sup>a</sup> presa.....	2'89	7'35	47'63
6	3. <sup>a</sup> presa.....	1'67	7'77	38'33
6.30	4. <sup>a</sup> presa.....	0'765	6'14	31'39
7.30	5. <sup>a</sup> presa.....	2'95	6'17	38'98

## Experiment 2

20-I-1930. Gos de 12 kg.

		N amoníac	N amínic	N ureic
5 h.	Anestèsia cloralosa.			
5.15	1. <sup>a</sup> presa sang.....	1'02	7'99	36'56
5.30	Injecció de 12 cc. àcid làctic neutralitzat per NH <sub>3</sub> ..			
5.45	2. <sup>a</sup> presa.....	2'45	10	31'05
6.15	3. <sup>a</sup> presa.....	4'14	9'20	40'11
6.45	4. <sup>a</sup> presa.....	1'905	8'34	34'2
7.25	5. <sup>a</sup> presa.....	0'615	7'78	40'65
7.55	6. <sup>a</sup> presa.....	0'775	7'26	24'02

## Experiment 3

28-I-1930. Gos de 14 kg.

		N amoníac	N amínic	N ureic
10.20 h.	Anestèsia cloralosa.			
10.35	1. <sup>a</sup> presa sang.....	0'44	7'35	56'7
10.45	Injecció de 14 cc. àcid làctic neutralitzat per NH <sub>3</sub> .			
11	2. <sup>a</sup> presa.....	2'61	8'70	85'34
11.30	3. <sup>a</sup> presa.....	0'51	9'22	71'9
12	4. <sup>a</sup> presa.....	0'03	8'75	65'2
12.30	5. <sup>a</sup> presa.....	0'102	7'60	37'1
13	6. <sup>a</sup> presa.....	1'94	5'95	30'58

## Experiment 4

3-II-1930. Gos de 10 kg.

		N amínic	N ureic
5.20 h.	Anestèsia cloralosa.		
5.30	1. <sup>a</sup> presa sang.....	8'11	18'15
5.40	Injecció de 10 cc. d'àcid làctic neutralitzat per NH <sub>3</sub> .		
5.50	2. <sup>a</sup> presa.....	10'1	21'75
6.15	3. <sup>a</sup> presa.....	7'95	17'82
6.45	4. <sup>a</sup> presa.....	7'50	17'98
7.15	5. <sup>a</sup> presa.....	7'60	16'95

Les xifres indicades representen mil·ligrams per 100 cc. de sang.

En aquest grup d'experiències hem trobat sempre un augment del N amínic, que persisteix passada una hora de la injecció, per caure més tard a valors més petits

que les xifres inicials. També trobem un augment del N amoniacal en els primers moments de l'experiència per disminuir, passat un temps (exp. 1 i 3), per sota dels valors inicials, i per tornar a augmentar en les determinacions finals. Aquest últim augment suposem que és degut a un increment de la desaminació del N amínic sintetitzat. El N ureic augmenta després de la injecció, tal com passa en els experiments de perfusió de fetge de V. Schröder.

Vistos els resultats obtinguts per la injecció d'una solució de lactat amònic, hem efectuat una nova sèrie experimental, injectant una solució de lactat sòdic, obtingut per neutralització per NaOH de l'àcid làctic, a raó d'1 cc. d'àcid per quilogram d'animal, i diluint la solució obtinguda amb sèrum fisiològic fins un volum de 150-250 cc. El PH de la solució és de 7'5.

#### Experiment 5

21-II-1930. Gos de 12 kg.		N amínic
5.20 h.	1. <sup>a</sup> presa sang.....	7'38
5.35	Injecció d'àcid làctic neutralitzat per NaOH a PH 7'5.	
6.20	2. <sup>a</sup> presa.....	10'69
6.50	3. <sup>a</sup> presa.....	8'75
7.20	4. <sup>a</sup> presa.....	8'75

#### Experiment 6

23-II-1930. Gos de 9 kg.		N amínic
5.30 h.	Anestèsia.	
6	1. <sup>a</sup> presa.....	7'75
6	Injecció d'àcid làctic neutralitzat amb sosa, (PH. 7'7).	
6.15	2. <sup>a</sup> presa.....	8'79
6.45	3. <sup>a</sup> presa.....	8
7.15	4. <sup>a</sup> presa.....	7'12
8	5. <sup>a</sup> presa.....	6'70

## Experiment 7

2-III-1930. Gos de 9 kg.

		<u>N amoníac</u>	<u>N amínic</u>
5 h....	Anestèsia		
5.....	1. <sup>a</sup> presa.....	2'28	6'80
5.14...	Injecció de làctic, neutralitzat per sosa (PH 7'7).		
5.30...	2. <sup>a</sup> presa.....	2'05	6'75
6.....	3. <sup>a</sup> presa.....	0'68	8'02
6.30...	4. <sup>a</sup> presa.....	0'34	7'31
7.....	5. <sup>a</sup> presa.....	0'54	5'83
7.30...	6. <sup>a</sup> presa.....	1'37	5'77

## Experiment 8

4-III-1930. Gos de 15 kg.

		<u>N amoníac</u>	<u>N amínic</u>
5.50 h.	Anestèsia.		
6.....	1. <sup>a</sup> presa.....	0'37	6'20
6.....	Injecció d'àcid làctic neutralitzat per sosa.		
6.15...	2. <sup>a</sup> presa.....	0'114	8'46
6.30...	3. <sup>a</sup> presa.....	0'009	8'20
7.....	4. <sup>a</sup> presa.....	0'034	8'92
7.30...	5. <sup>a</sup> presa.....	0'20	8'59

## Experiment 9

30-III-1930. Gos de 18 kg.

		<u>N amoníac</u>	<u>N amínic</u>
5 h....	Anestèsia cloralosa.		
6.....	1. <sup>a</sup> presa.....	1'68	7'6
6.5....	Injecció d'àcid làctic neutralitzat per sosa.		
6.30...	2. <sup>a</sup> presa.....	0'85	8'25
7.....	3. <sup>a</sup> presa.....	0'07	11'6
7.30...	4. <sup>a</sup> presa.....	1'49	7'2
8.....	5. <sup>a</sup> presa.....	2'05	6'4

## Experiment 10

14-IV-1930. Gos de 15 kg.

		<u>N amoníac</u>	<u>N amínic</u>
11 h....	Anestèsia.		
12.15...	1. <sup>a</sup> presa.....	4'83	6'72
12.16...	Injecció d'àcid làctic neutralitzat per sosa.		



	N amoniac	N amínic
12.45.....	0'76	7'48
13.15.....	0'84	7'78
13.45.....	0'87	6'43
14.15.....	0'8	6'08

En totes les experiències que formen aquesta segona sèrie (experiments 5, 6, 7, 8, 9 i 10), la quantitat de N amínic sanguini ha augmentat després de la injecció endovenosa de lactat sòdic, preparat com hem indicat, per la qual cosa hem de suposar que existeix un procés sintètic que fixaria una part del N circulant sobre la mol·lècula d'àcid làctic, transformant-se possiblement en alanina. En efecte, en els experiments 7, 8, 9 i 10, en els quals hem determinat el N amoniacal sanguini, ha disminuït considerablement, per a tornar a augmentar al final de l'experiència, en els moments en què el N amínic ja iniciava el seu descens. Tot això ens a fet suposar que el N amoniacal circulant seria una de les fonts de N que l'organisme aprofitaria per sintetitzar, probablement en el fetge, el N amínic. Aquests experiments són encara incomplets, així és que hem començat una nova sèrie experimental on, ultra determinar les variacions de les fraccions nitrogenades en la sang, ureic, amínic i amoniacal, determinem l'eliminació d'aquelles en temps de 30 minuts. Els resultats seran objecte d'una nova comunicació.

*Institut de Fisiologia.  
Facultat de Medicina de Barcelona.*

## BIBLIOGRAFIA

1. *Neubauer, O.*, Arch Klin Med., 95, 211; 1909.
2. *Brugsh, Th.*, Z. exper. Path., 5, 731; 1908-09.
3. *Zimmermann, O.*, Zeutb. inn. Med., 22, 528; 1901.
4. *Csouk, F. A.*, Proc. Soc. exp. Biol. a Med., 21, 169; 1924.  
Jour. of Biol. Chem., 60, 545; 1924.
5. *Grifith, W. H.*, i *Lewis, H. B.*, Jour. of. biol. chem., 57, 1,  
697; 1923.
6. *Lewin, Z.* Klin. Med., 47, 371; 1901.
7. *Widmark Jensen-Carlen*, Comp. Rend. Soc. Biol. Paris,  
90, 1185; 1924.
8. *Ringer, H.*, J. of biol. Chem., 10, 327; 1911.
9. *Sassa, R.*, Biochem. Zeits., 59, 353; 1914.
10. *Aberhalden, E.*, i *Hirsch*, Hoppe-Seylers Zeit., 72, 292; 1912.
11. *Knoop, F.*, Hoppe-Seylers Zeit., 67, 389; 1910.
12. *Aberhalden, E.*, Hoppe Seylers Zeit., 96, 1; 1915.
13. *Mc. Ginty, H.*; *Lewis, B.*; *Marvel, C. S.*, Jour of. Biol. Chem.,  
62, 75; 1924.
14. *Cox, G. J.*, i *Rose, W. C.*, Jour of Biol. Chem., 68, 781; 1926.
15. *Embden, G.*, i *Schmitz, E.*, Bioch. Zeits., 29, 423; 1910.
16. *Embden, G.*, *Kondo, K.*, Bioch. Zeits., 38, 407; 1912.
17. *Embden, G.*, i *Fellner*, Bioch. Zeits., 38, 414; 1912.
18. *Dakin, D.*, i *Dudley, H. W.*, Jour of Biol. Chem., 18, 29; 1914.
19. *Knoop, F.*, Bioch. Zeits., 127, 200; 1922.
20. *Knoop, F.*, i *Oesterlin, H.*, Hoppe-Seylers Zeits., 184, 294;  
1925.