

VITAMINES, HORMONES I DROGUES

I

La teoria i la pràctica de l'alimentació de l'organisme de l'home sa i del malalt recolzava exclusivament fins fa poc temps en els resultats de les recerques clàssiques de les escoles de Munic i de París, resultats que han demostrat la validesa de les lleis generals de l'energètica (conservació de la matèria i de l'energia) per a la vida orgànica. Ells han estatut el fet que per a alimentar un adult cal reemplaçar per l'alimentació la matèria i l'energia que surten contínuament de l'organisme animal en les minves i el dèbit de força mecànica, calor i electricitat animal, etc., i que per a alimentar animals joves o infants a l'estat de creixença, cal, a més, administrar-los la substància necessària a llur augment de pes i l'energia que, segons els resultats de l'enginyós treball de Tangl, és despesa en el «treball de creixença o d'apossició celular». Com fins ara, la funció de l'alimentació és essencialment plàstica i calorífica, per bé que en un sentit una mica diferent per a la distribució de les diverses combinacions orgàniques del que havien pensat LIEBIG i PAYEN fa vuitanta anys. Basant-se en les recerques de PETTENKOFFER i VOIT i així mateix en l'experiència clàssica de FICK i WISLICENUS feta en una ascensió al Faulhorn i sobre els treballs de l'escola de BONN, RUBNER ha pogut verificar que, si l'organisme rep la proteïna necessària per a la restitució de les pèrdues de la seva substància vivent, l'energia necessària per al seu funcionament pot ésser introduïda indiferentment per principi en forma de proteïnes, de carbonhidrats o bé de greixos la valor enèrgica dels quals és simplement expressada pel nombre de calories trobades en llur combustió al calorímetre, si hom té cura de sostreure la valor calòrica de les pèrdues o restes no cremades de l'organisme. Naturalment, la composició de l'alimentació quant a aquestes tres grans menes de combinacions orgàniques — proteïnes, carbonhidrats i greixos — varia molt segons la disposició anatòmica i funcional dels organismes digestius, etc., en els diferents animals i segons les condicions fisiològiques, patològiques, i — en la humanitat — socials; i nosaltres, repetim que la fisiologia, la patologia i la higiene de l'alimentació, gairebé enteres recolzaven fins ací en el càlcul energètic, el balanç de l'azot i l'experiència dita respiratòria — magistralment desenrotllats per CHAUVÉAU, PETTENKOFFER i VOIT, RUBNER, ROSENTHAL, G. WEISS, SONDEN i

TIGERSTEDT, ATWATER i BENEDICT, l'escola de ZUNTZ i molts d'altres. Fa encara poc temps que hom ha començat d'ocupar-se una mica en detall del rol de les substàncies minerals en l'alimentació, la importància del qual ja havia estat assenyalada pels susdits investigadors, però no ha pogut prendre caràcter científic fins després del desenrotllament prodigiós de la novella disciplina termenal entre la física i la química — la físico-química — i electroquímica moderna, que féu entreveure el paper fonamental que juguen en les funcions vitals la pressió osmòtica, les energies de les superfícies i el moviment dels ions. Les quals coses no són fins ara sinó nocions bastant incompletes que ens han estat fornides pels treballs de Jaume LOEB, d'OVERTON, de HOEBER, de PAULI i d'altres, sobre la part que prenen els ions dels àlcalis, dels metalls de les terres alcalines i del ferro, etc., en el joc de les forces que mantenen la desintegració i reintegració contínua de la matèria vivent i que constitueixen la base de les funcions digestives, musculars, nervioses, etc. Però no insistirem avui sobre el capítol important de la futura fisiologia i patologia dels canvis minerals, car fa poc que l'atenció dels savis i dels metges era atreta per un altre gènere d'elements nutritius l'existència dels quals havia estat molt de temps sospitada en el cas especial d'una malaltia que forma part de tota una mena de desordres patològics que han esdevingut d'una trista actualitat per a una gran part d'Europa a causa de la Gran Guerra. Cert, les malalties d'inanició parcial són un dels dos viaranyos a seguir per a estudiar l'existència i la naturalesa dels nous elements nutritius, ultra les proteïnes, carbonhidrats, greixos i substàncies minerals, tan indispensables per al sosteniment de la vida i de la salut com aquests elements clàssics i vinculats a funcions especials, tals com la creixença dels animals joves, el sosteniment de l'equilibri dels canvis en els adults, el funcionament normal del sistema neuromuscular, etc. L'altre viarany que n'ha demostrat l'existència real són les recerques sobre els animals de laboratori a base de nodrir-los de mescles artificials de substàncies químiques el més pures possible i responent, segons llur quantitat relativa, a les exigències de la teoria energètica de l'alimentació.

Una ràpida anàlisi d'aquests dos camins d'estudis ens farà conèixer la definició i la terminologia d'aquests meravellosos elements nutritius tal com existeix fins ací, o hom ha de dir que no s'ha arribat sinó al començament del treball i a una noció molt vaga de la seva naturalesa físico-química. Fa prop de vint anys que uns metges holandesos, anglesos i japonesos començaren a estudiar una estranya malaltia, el *beriberi*, que s'estenia entre les classes pobres de la població de l'Àsia oriental, entre els *coolies*, els presoners i els tripulants de marina mercant, i que consisteix en pertorbacions nervioses amb parestèsies i paràlisis acompanyades de canvis patològics de la pell i dels òrgans digestius, d'una gran feblesa i d'un amagriment que a vegades porten a la mort. En estudiar les condicions d'alimentació dels malalts, hom s'adona que llur nodriment sol, o gairebé únic, consistia en arròs sotmès al

procediment de descorticació, en el qual, mitjançant màquines especials, els grans són privats de la pel·lícula força prima que forma part del perisperm i de la capa exterior del cotilèdon, comprès l'embrió. Hom reconeix que és possible de millorar i guarir aquesta afecció donant a menjar arròs no sotmès a descorticació. Ultra això, hom ha pogut reproduir aquesta malaltia entre els animals de laboratori alimentant-los exclusivament amb arròs espellofat, i especialment els coloms i els polls sucumbeixen a una polineuritis que representa un *beriberi artificial*. Hom pot salvar-los i guarir-los administrant-los extrets aquosos o alcohòlics d'arròs, i, naturalment, hom s'ha ocupat de treure'n substàncies actives. Després d'haver atret l'atenció sobre el seu contingut en matèries minerals i en fòsfor orgànic, alguns treballadors japonesos havien preparat una substància que anomenaven *orizanina*, i Casimir FUNCK arribà a obtenir una substància cristallitzada, fraccions de mil·ligrams de la qual bastaven per a millorar una polineuritis artificial aparentment desesperada. A aquesta substància, que ell pretenia que era de caràcter químic definit, una base pirimídica, donà el nom de *vitamina*, és a dir, substància essencial per al sosteniment de la vida, i va sostenir en una monografia que encara d'altres malalties, com ara l'escorbut, i fins potser la gènesi dels tumors malignes, es trobessin vinculades a la manca de vitamines, fossin conseqüència de desnutrició parcial, de caràcter d'*avitaminòsic*. Malgrat que la constitució química constatada per FUNCK no hagi estat verificada, i per bé que, fins en un extret d'efecte força marcat de poder guarir la polineuritis artificial amb febles dosis, avui hom ha d'admetre la presència de diverses substàncies o factors actius, resta el mèrit a FUNCK d'haver fundat o, si més no, contribuït a fundar la ciència de les vitamines, *elements accessoris de l'alimentació* (HOFMEISTER i els autors americans i anglesos) o *elements nutritius específics* (ABDERHALDEN). Ja fa segles que hom havia observat que la malaltia clàssica de les tripulacions dels vaixells velers en llargs trajectes, i de les ciutats assetjades en les grans guerres, l'*escorbut* havia d'ésser atribuït a la manca d'elements alimentaris: hom l'havia vista desenrotllar-se en el mar llavors que, exhaurits la vianda fresca i els llegums, etc., hom només es nodria de vianda assecada i de galeta de vaixell. Treballadors escandinaus han pogut establir un veritable *escorbut artificial* entre els conillets d'Índies nodrits solament de cereals assecats. Una malaltia de les criatures estudiada per BARLOW a Anglaterra, per MOELLER, NEUMANN i d'altres a Alemanya, ben semblant a les afeccions escorbútiques dels adults, ha estat reconegut com a efecte de l'ús exclusiu de llet massa fortament i durant massa temps escalfada amb els procediments ordinaris d'esterilització, a conseqüència de la qual operació, elements essencials continguts en la llet fresca haurien estat destruïts i mancarien a l'organisme de l'infant.

Però, a part d'aquestes conseqüències de manca de substàncies accentuades en forma de polineuritis, de lesions de les mucoses i del sistema ossi,

etcètera, experiències fetes per ROEHMANN en les rates, i pels americans MACOLLUM i DAVIS, L. B. MANDEL, en les rates i els porcells, han permès d'establir que és impossible sostenir en equilibri animals adults, fer créixer i desenrotllar-se animals joves si hom els dóna una alimentació composta de proteïnes, sucre i greixos vegetals al més alt grau de puresa i en quantitat suficient des del punt de vista energètic, afegint-hi sals minerals, reconegudes necessàries. Per bé que durant un temps curt hom pugui mantenir l'equilibri fins amb les proteïnes hidrolitzades, invariablement, amb el règim semblant, complet segons les teories clàssiques de l'alimentació, hi ha decaïment, feblesa, disminució de pes i mort al cap d'unes quantes setmanes, fenòmens que hom pot evitar si afegeix aliments o extrets d'aliments rics en *vitamines* o elements accessoris. Amb aquests mètodes i independentment, els treballadors americans, Gowland HOPKINS i col·laboradors a Anglaterra, ABDERHALDEN i els seus col·laboradors a Halle, han pogut fixar una classificació i terminologia dels elements accessoris de la nutrició.

ABDERHALDEN distingeix les *nutramines*, necessàries al sosteniment del balanç dels canvis i a la creixença dels joves, i les *autonines*, necessàries al funcionament del sistema motor i nervis. Els americans i els anglesos han distingit tres grups de substàncies accessòries que, segons llurs caràcters de solubilitat i d'eficàcia, han nomenat *el factor A*, substàncies lligades als greixos i als lipoides, solubles en aquests i en llurs disolvents com ara l'alcohol, l'èter, el cloroform, el sulfur de carbon, etc. Aquest factor *A* és alhora promotor de la creixença, indispensable al sosteniment del pes del cos, de la integritat de la pell i de les mucoses, i segons els treballs de MELLANBY i mistress MELLANBY, acomplerts en gossos joves, és també antiraquític, ço és, evita el desenrotllament del raquitisme en els infants i en els animals joves, malaltia deguda a un defecte de preparació dels teixits destinats a l'ossificació, defecte a conseqüència del qual les sals de calç, àdhuc si abunden en l'alimentació, no podran ésser fixades i formar matèria ossosa normal. Aquesta factor *A* abunda en la major part dels greixos animals, sobretot en els dels peixos, com l'oli de fetge de bacallà; manca en molts greixos vegetals, com és ara l'oli d'oliva, de grans de cotó, etc. D'igual importància seria el *factor B*, que comporta substàncies solubles en l'aigua, eficaces també per al sosteniment de l'equilibri dels canvis i el creixement dels animals joves. Ell seria alhora l'agent antineurític del perisperm d'arròs i de les capes exteriors dels altres grans cereals, i, per tant, idèntic a la vitamina de FUNK. Aquests dos factors de creixença, *A* i *B*, abunden en la llet fresca, la mantega, els embrions de blat i de forment, els rovells d'ou, la major part de viandes fresques. Aquestes contindrien també, segons el report redactat pel Comitè especial establert a Anglaterra per a estudiar la qüestió de les vitamines i la seva importància pràctica durant la guerra, el terç factor, *C* o antiescorbútic. Aquest factor *C* és contingut alhora amb el factor *A* en els llegums verds, en les remolatxes fresques, en els tomàtecs, les

taronges i el suc de llimona ordinària. Hom pot conservar concentrat aquest suc al buit per temperatures baixes, però és fàcilment destruït quan hom conserva viandes, llegums o fruits escalfant-los a l'estufa o en recipients tancats, de vidre o de palastre; segons el costum industrial. No hi ha cap dubte que bastants accidents morbosos en els exèrcits, poblacions assetjades i en països bloquejats durant la Gran Guerra hagin tingut per base l'alimentació massa exclusiva amb les conserves desvitaminitzades.

II

La *termolabilitat* representa una qualitat físico-química que caracteritza una part de les *vitamines* o elements accessoris de la nutrició i els és comuna amb els ferments o enzimes, la termolabilitat dels quals és ben coneguda. Aquest és un punt de vista de gran importància per a la qüestió relativa a la naturalesa química d'aquestes substàncies meravelloses. ROEHMANN, en obtenir els resultats desfavorables del seu règim de mescles nutritives artificials compostes de substàncies purificades donades a rates, i confirmats per autors estrangers amb referència a altres animals de laboratori, va pensar que la decadència i la mort eren simplement la continuació d'una insuficiència de les proteïnes administrades quant a la presència i la quantitat relativa de llurs constituents simples, ço és, diferents aminoàcids. D'ençà de les recerques de KOSSEL i d'Emil FISCHER i els seus col·laboradors, hom sap que la molècula proteica té el caràcter d'un polipèptid format per condensació de moltes molècules relativament petites i simples, cada una de les quals correspon a un nombre relativament restringit d'àcids orgànics aminats; conté part de les cadenes alifàtiques d'àtoms de carbon, part de grups cíclics, heterocíclics i policíclics i substituïts per una o dues afinitats, pel radical de l'amoniac — monoamino i diaminoàcids — de caràcter alhora àcid i bàsic amb predomini de l'últim en les bases hexòniques de KOSSEL, l'arginina, la histidina i la lisina, que constitueix en el nucli de les protamines.

Els productes de la hidròlisi artificial i de l'esterificació dels hidrolitzats segons el procediment de FISCHER, per bé que no hem arribat encara al coneixement de la composició total i quantitativa de les diferents proteïnes, ens han fet conèixer enormes diferències entre elles quant a llur riquesa en cada un d'aquests elements d'arquitectura molecular. I així com l'aminotioàcid, la cisteïna i també la cistina formada de dues molècules semblants, és completament absent en el collagen i altres proteïnoïdes, de la mateixa manera és fàcil de verificar que els aminoàcids cíclics com ara el triptotan, la histidina i la tirosina concorren amb una proporció ben diferent a la formació de les molècules proteiques de diferents organismes, òrgans i líquids orgànics. Hi ha proteïnes riques en diaminoàcids i pobres en monoaminoàcids, i inversament. Les proteïnes vegetals que es troben en els grans dels cereals con-

tenen grans quantitats d'àcids glutamínic i aspàrtic i poc de glicocol·la o de leucina ; elements que ultrapassen, de molt, els primers en les proteïnes dels òrgans dels animals. Ara bé : aquesta diferència explica la diferent manera com es comporten aquestes proteïnes en l'alimentació dels animals i de l'home segons els interessants treballs, i d'importància enorme, fets per VOIT i ZISTERER, per MICHAUD, per RUBNER i THOMAS, sobre la qüestió del mínim de proteïna o de matèries azotades necessàries per al sosteniment de l'equilibri dels canvis ; treballs el resultat dels quals ha portat a la concepció d'una valor biològica d'una proteïna donada en l'alimentació. És la xifra que indica el percentatge amb el qual l'azot d'aquesta proteïna pot reemplaçar l'azot perdut en la desintegració celular, si hom administra aquesta proteïna com a sol element azotat en addició a un règim exempt d'azot però suficient quant a la seva valor energètica. Com ací, hom ha trobat que la proteïna de vianda de mamífer reemplaça la pèrdua en els mamífers i l'home al voltant de 100 per 100 ;¹ la vianda de peix, solament al 90 per 100 ; la caseïna, del 70 al 80 per 100 ; les matèries azotades de les patates, al 70 per 100, i les proteïnes vegetals del gra de blat (gluten) i de moresc, solament del 30 al 40 per 100. Jo he pogut demostrar que hom pot augmentar molt la valor biològica d'aquestes últimes proteïnes afegint llegums assecats fins en petita quantitat, en les quals cal suposar un contingut prou alt en combinacions cícliques que fornirien els aminoàcids cíclics necessaris i mancants en les proteïnes del gra de blat i de moresc. Però, d'altra banda, jo he pogut constatar que la valor biològica de les proteïnes no és pas augmentada per l'addició de clofolles d'arròs o dels seus extrems tan rics en vitamines antineurítiques i de creixença. Car les vitamines, en general, o elements accessoris de l'alimentació no són pas simplement idèntiques amb les aminoàcides com a elements d'arquitectura de les molècules proteïques : tenen un caràcter més *funcional* i específic lligat al mecanisme íntim dels canvis materials i energètics que constitueixen la base de funcions com la citogènesi, base del desenrotllament embrionari i de la creixença dels animals joves, del funcionament normal del sistema nerviós central i perifèric, del sistema muscular, etc. : les vitamines constituïrien compostos potser petits i senzills, però absolutament necessaris al funcionament de la màquina animal i humana per llur posició mecànica o química sota aspectes de gran importància, semblants a petits cargols, a parpals o rodes d'engranatge que hom trobaria en una màquina enorme i complicada, i la manca, el desordre o el no funcionament dels quals portarien infalliblement la paralització de tot el mecanisme.

ABDERHALDEN ha pogut demostrar últimament que en els desordres avitamínics, com és ara la polineuritis causada per l'alimentació exclusiva d'arròs espel·lofat, es produeix una forta minva dels canvis respiratoris ; que totes les substàncies capaces de millorar o de guarir la polineuritis avitamínica, com són els extrems de llevat de cervesa, augmenten els canvis respiratoris, no solament de l'organisme enter, ans encara de músculs isolats i fins reduïts

a polpa sobrevivent en quant als canvis de desintegració i de reintegració cel·lular, i que les vitamines augmenten la consumació d'oxigen i la producció d'anhídrid de carbon, milloren la utilització de l'oxigen present posant-lo en un estat d'activitat com ho farien les oxidases, tan ben estudiades per les escoles francesa i ginebrina, per PARNAS i altres. Ara bé : les oxidases són ferments d'oxidació. Però no és sinó en general la semblança que les vitamines tenen amb els ferments. Motiu d'analogia és la mínima quantitat que sembla ésser suficient per a produir enormes efectes i la dificultat en què ens trobem avui per a reconèixer llur naturalesa química. Les vitamines, com diversos ferments dels suc digestius, no són segregades ni expel·lides : s'assemblen més aviat als *ferments cel·lulars* i ferments de la sang, la presència dels quals, com també llur importància fisiològica i patològica, ha estat posada de relleu per ABDERHALDEN, TURRÓ i PI I SUNYER.

I aquests ferments ubiqüitaris en l'organisme vivent, i de tan capital importància, funcionen en el gran cercle de les correlacions fisiològiques alhora i sovint paral·lelament i indistintament amb els productes de canvis materials diversos en els corrents de la sang i de la limfa, productes de secreció interna, de funció endocrina de les glàndules específiques d'aquesta secreció, però també d'òrgans respecte als quals, i durant molt de temps, hom no sospitava aquesta funció correlativa, funció que consisteix a produir, accelerar, disminuir, deturar o modificar funcions d'òrgans o de teixits sovint ben allunyats del lloc de producció d'aquestes substàncies irritants que, després de les magistrals investigacions de STARLING, designem amb el nom d'*hormones*.

Ferments, hormones i vitamines són substàncies afins : obren en quantitats mínimes d'una manera específica sobre un objecte apropiat per la seva constitució química, la seva estructura histològica, el seu funcionament fisiològic ; obren per un mecanisme físico-químic, en altre temps anomenat de *sol contacte*, reconegut avui com fent entrar la substància *catalitzatriu*, és a dir, accionant, accelerant o alentint la *reacció* relativa en la connexió, per bé que transitòria dels àtoms i apareixent integral i prompta a renovar la seva acció, acció que descansa en la relació apropiada de la constitució, de la posició estereoquímica dels àtoms, etc., en la molècula del ferment o hormona d'un costat, del substratum de l'altre, molècules que es comporten, segons la concepció tant suggestiva d'Emili FISCHER, com un pany complicat i la clau que, ella sola, pot servir per a obrir-lo i tancar-lo. De l'estructura íntima d'aquesta clau, com de la del pany, no en sabem gairebé res quant als ferments, i, per exemple, a les proteïnes i polisacàrides, descompostes o sintetitzades per llur acció. No sabem sinó molt poca cosa de l'estructura de les hormones, no res sobre el mecanisme físico-químic de llur acció, però havem pogut reconèixer el caràcter químic, si més no, de dues hormones de l'organisme dels mamífers i de l'home, de dues hormones d'activitat molt poderosa i indispensable per al sosteniment de la vida, tals com les hormones de la tiroide i de les càpsules suprarenals.

Ambdues han estat reconegudes com a *amines biògenes* o *proteïndgenes* i que contenen grups d'àtoms cíclics, derivats bàsics d'aminoàcides. I aquest coneixement entra en el quadre dels resultats obtinguts fins avui en l'enorme camp de treball d'estudi dels productes bàsics azotats, dels canvis químics cellulars, comuns als animals i als vegetals.

III

Les *amines biògenes* han estat objecte de dues monografies no gaire extenses, però magistralment redactades, que forneixen al biòleg, al metge i a l'estudiant un material precíós que, sens dubte, augmenta cada dia a causa dels resultats de noves investigacions. Aquestes monografies han estat publicades per BARGER, a Anglaterra, i per GUGGENHEIM (actualment a Basilea), entre nosaltres.

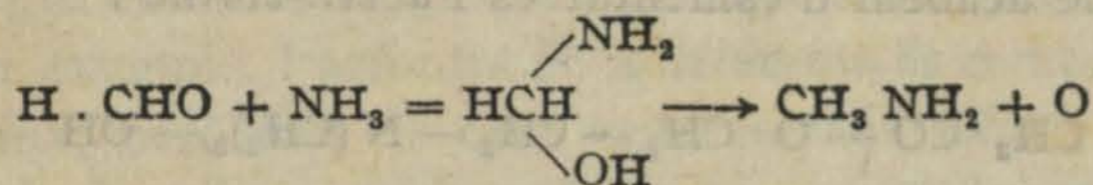
Les *amines biògenes* en llur més àmplia accepció comprenen els alcaloides com a productes bàsics d'una estructura química més aviat complicada, que es formen en els canvis materials, principalment amb la desintegració de les molècules proteiques en l'organisme de les plantes superiors. Hom sap, d'una part, que aquestes amines són cossos dotats sovint d'enormes forces tòxiques o farmacodinàmiques, continguts en les diferents parts de la planta i protegint-la contra la destrucció pels animals herbívors sense noure la vida de la planta mateixa. Hom ha d'atribuir això a la localització de llur formació i de llur emmagatzematge, diferents dels productes intermediaris i d'excreció, de la mateixa manera que el quimisme de llur formació seria quelcom d'especial (G. TRIER), difícil d'entreveure, com la mateixa estructura química dels alcaloides més importants en teràpia i en toxocologia és talment complicada que solament en aquests últims temps hom ha arribat a aclarir-la i a resoldre el problema de la producció sintètica d'algunes d'aquestes combinacions orgàniques tan interessants i de tanta importància pràctica. Ara bé: les amines biògenes d'estructura molecular més senzilla són també, sovint, els productes del quimisme vital d'organismes, però d'organismes inferiors, de microbis que actuen sobre proteïnes d'organismes *morts* d'animals o de plantes superiors que en nodrir-se de llur matèria la descomponen i formen així els processos de *descomposició* i que, per això, són compresos sota la denominació de microbis *saprofites*. Les amines, en formar-se en aquests processos observats ja anteriorment, han estat estudiades a fons i són coneguts des dels treballs de SELMI i de BRIEGER amb el nom de *ptomaines*, d'alcaloides cadavèrics o de putrefacció. Entre aquests, n'hi ha de caràcter eminentment tòxic, talment que hom ha cregut durant molt de temps que els productes tòxics formats pels microbis patògens i actuant en les síndromes d'intoxicació general de les malalties infeccioses, com és ara la diftèria, fossin idèntics a aquestes simples bases amíniques.

Les amines biògenes poden néixer en el quimisme vital de manera dife-

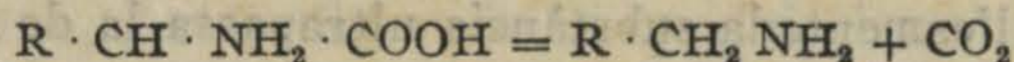
rent. Cal figurar-se que, segons el cas, tots tres mecanismes de formació poden tenir lloc. Per exemple, el d'un alcohol i d'amoníac per deshidratació :



Després, el de formació d'una aldeïd-amoniacal, per exemple, de formaldeïd i d'amoníac, i de reducció consecutiva, per exemple, de la formaldeïd-amoniacal, formant la metilamina :



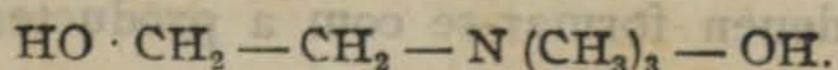
I, en tercer lloc, transformació de grandíssima importància fisiològica — el desdoblament dels aminoàcids — elements d'arquitectura de la molècula proteica — en el sentit de la descarboxilització :



Hom pot classificar les amines biògenes de la manera següent, esmentant les representacions de cada classe que mereixen el més gran interès des del punt de vista biològic i mèdic :

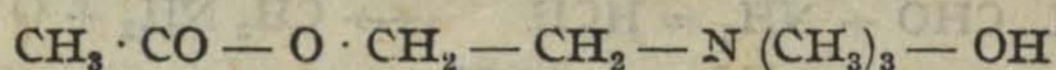
1. Alquilamines (metil-, dimetil-, trimetil-, etil-, butil-, amilamina).
2. Alcanolamines (alcohol aminoetílic, colina, muscarina i glucosamina).
3. Grup de la neurina.
4. Diamines (putrescina, cadaverina, ornitina i lisina).
5. Les combinacions guanídiques (guanidina, metil-guanidina, agmatina, arginina, creatina i creatinina).
6. Les combinacions imidazòliques (histamina, histidina i carnosina).
7. Les betaïnes i els àcids co-amínics.
8. Les fenilalquil- i fenilalcanolamines (feniletilamina, tiramina i adrenalina).
9. Les alquilamines policíclics tals com la indoliletilamina.

Ací només podem tractar d'algunes d'aquestes substàncies interessants i importants. Començarem per la colina i els seus derivats que, com la colina o l'alcohol aminoetílic, ha d'ésser considerat com a producte de descomposició de fosfatides, ço és, de combinacions que contenen àcid fosfòric i bases orgàniques ben sovint d'àcids grassos alhora amb un nucli azotat, el qual, per exemple, en la major part de les *lecitines*, de les plantes i dels teixits animals (sistema nerviós, sang, fetge, etc.) sembla ésser colina. La colina és una combinació de l'àtom pentavalent de l'azot amb el grup oxietílic, amb els tres metils de la trimetilamina i l'hidroxil de les bases quaternàries :



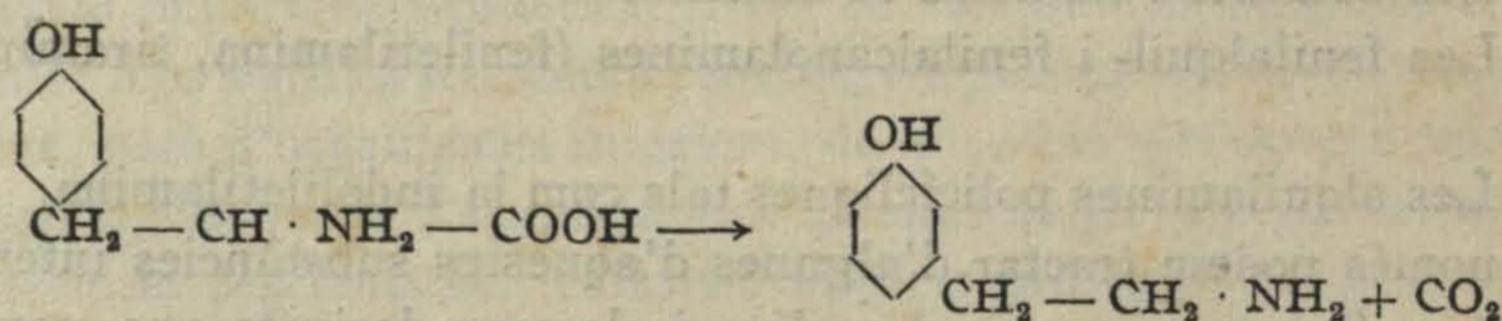
És una substància enormement estesa per les plantes de tota mena. Hom l'ha trobada gairebé en tots els òrgans i líquids de l'organisme animal com també en les bilis, d'on ha rebut el nom. Fins i tot hom pot assegurar-se de la seva presència en els orins mitjançant les propietats d'un dels seus derivats eteris que consisteix, entre altres, en efectes farmacodinàmics ben forts, constituint una reacció de sensibilitat extrema ; i sota aquest aspecte els esmentats productes són ben superiors a la mateixa colina que, en estat pur, no mostra gran intensitat en les seves propietats fisiològiques.

El derivat que acabem d'esmentar és l'*acetil-colina* :

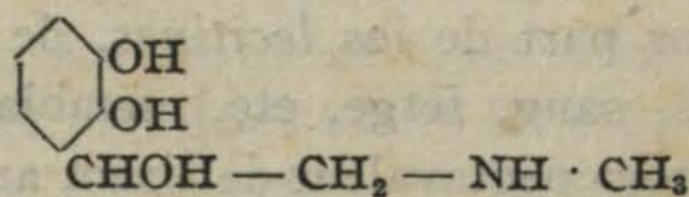


produeix un descens de la pressió arterial en el conill, injectada en una vena a la dosi d'una centmil·lèsima de mil·ligram per quilogram del pes de l'animal, i, damunt de l'úter isolat del conillet d'Índies, l'acetil-colina obra augmentant el tonus fins a una dilució de una milionèsima de gram per centímetre cúbic. En aquesta activitat, l'esmentada substància ultrapassa la de l'hormona de l'hipòfisi, que obra en el mateix sentit sobre el dit objecte, i la de l'adrenalina, que obra en sentit contrari, és a dir, que disminueix la tonicitat de l'úter excís del conillet d'Índies.

Aquestes dues substàncies són les *metzines fisiològiques* i productes de canvis biològics de la més gran eficàcia que hom coneix. Per a discutir la constitució química i el mecanisme possible de formació de l'*adrenalina* caldrà dir quelcom, per bé que genèricament, de les alquilamines i alcanolamines com a productes de desintegració de la molècula proteica. Neixen del desdoblament d'aminoàcids cíclics, dels quals surt l'anhidrid carbònic (vegeu el que hem dit més endarrera) ; així de la fenil-alanina es forma la fenil-etilamina, i de la tirosina o p-oxifenilalanina, la tiramina o p-oxifenil-etilamina :



L'adrenalina, l'hormona de la medulla de les càpsules suprarenals, és una orto-dioxifenil-alcanol-metilamina :



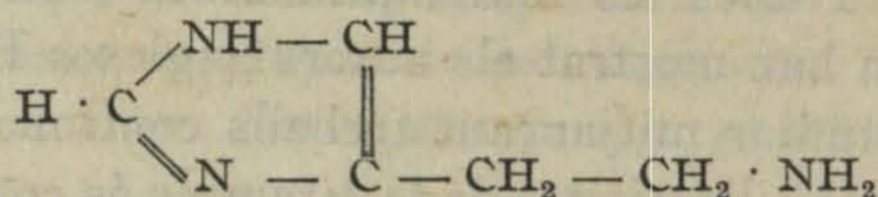
derivada d'una orto-dioxifenil-alanina hipotètica : no hi ha cap dubte que els dioxifenil-aminoàcids deuen formar-se com a productes intermediaris de la

desintegració de certes proteïnes, car han estat descoberts en certs bolets ferments especials que aconpleixen l'oxidació d'aquests àcids i de l'adrenalina, però no fenols ni fenilalquilamines, monohidroxilats, etc. No insistiré sobre el mode d'acció fisiològica de l'adrenalina tan ben compresa per LANGLEY, i la seva escola pel terme de *simpàticomimètic*, és a dir, activitat semblant als efectes de l'estimulació del sistema autònom simpàtic. Aquesta activitat sembla ésser comuna a totes les fenilalquilamines i alcanolamines, però en ben diferent grau, com han mostrat els autors anglesos BARGER i DALE i com jo mateix he pogut estudiar mitjançant treballs continuats molts anys abans de la guerra, per exemple, l'activitat de la *tiramina* és completament semblant a la de l'adrenina, però més de cent vegades més feble. L'activitat de la p-oxifenil-alcanolamina és una mica més forta, segons les meves experiències. Ambdues amines obren amb una força semblant a la de l'orto-dioxifenilacetamina i de l'acetometilamina corresponent, que pot ésser produïda per síntesi artificial, fent actuar la metilamina sobre la cloraceto-pirocatequina. En fer actuar substàncies reductrius sobre aquest producte, hom obté una adrenalina *sintètica* que es distingeix de l'hormona natural de les càpsules suprarenals en això : que aquesta és levògira, mentre que el producte artificial és la combinació racèmica de la substància levògira i de la corresponent dextrògira, els efectes fisiològics de la qual són molt febles. L'*estereoisomeria* entra molt en les relacions fisiològiques i biològiques, com hom sap, després dels descobriments fonamentals de PASTEUR. Que la isomeria simple aconpleix un gran paper en l'acció simpàticomimètica de les fenilalquil- i alcanolamines, jo ho he pogut veure en confirmació d'observacions fetes alhora pels savis anglesos : els productes corresponents a l'adrenalina, etc., derivats dels p- i m-dioxibenzols, de la resorcina i hidroquinona són molt poc actius. És molt interessant el fet que les amines fenilalquílques quaternàries obren molt diferentment de les amines no metilades o -alquilades, mono- i dialquilades. Per exemple, jo he pogut constatar que el clorur de p-oxifenil-trimetilamoni, de conformitat al que hom sap del metil iodur d'hordenina (la mateixa hordenina és una para-oxifenil-etil-dimetilamina, i obra molt semblantment a la tiramina) obra en farmacodinàmia *com la nicotina* : aquest efecte tòxic ben conegut es troba en relació íntima amb l'estructura d'amina quaternària i es veu en altres amines i alcaloides quaternaris de caràcter químic ben diferent de la resta.

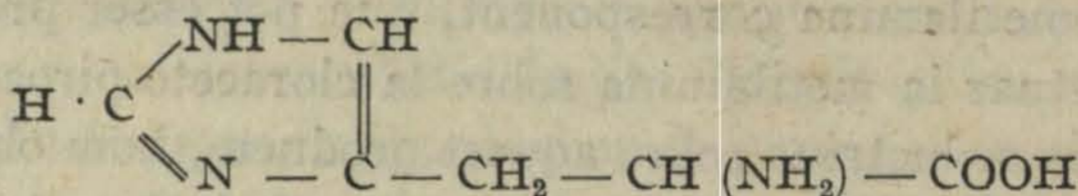
Al contrari, els efectes simpàticomimètics es troben en les alquilamines derivades de nuclis hetero- i policíclic. Els anglesos ho han verificat per a la indoliletilamina que sembla ésser un producte de desintegració fisiològica : LOEWE (de Goettingen), ho ha observat per a les bases corresponents derivades de les quinolines i, finalment, en el laboratori de TIFFENEAU, a París, hom ha constatat l'acció simpàticomimètica de les naftil-alquilamines.

IV

No totes les alquilamines heterocícliques tenen propietats simpàticomimètiques: la β -ximidazolil-etilamina,



que es forma en l'organisme o en la putrefacció per la descarbolització de la histidina o β -imidazolil-alanina,



i que, per aquest motiu, ha rebut el nom més breu d'*histamina*, té una activitat fisiològica més aviat contrària i semblant als efectes de l'estimulació del pneumogàstric. Com l'acetil-colina, per bé que amb menys intensitat, augmenta la tonicitat de l'intestí i de l'úter del conillet d'Índies, etc., i produeix, si més no, en els carnívors, mitjançant la injecció endovenosa, una vasodilatació molt pronunciada. POPIELSKI, savi polonès, l'ha assimilada a la substància, molt estesa en els extrems d'òrgans, que ell ha anomenat *vasodilatina*, i d'altres autors l'han judicada idèntica a la *metzina anafilàctica*, vist l'important paper que acompleix la vasodilatació en la síndrome de l'anafilàxia i els efectes dels sèrums tòxics. Però aquesta qüestió és lluny d'ésser resolta.

Ben diferent de l'acció de la histamina i de la hipofisina d'un costat i de les alcanolamines simpàticomimètiques d'altra banda, és el conjunt força complicat dels efectes d'una hormona d'importància enorme en la vida dels animals superiors i de l'home, és a dir, l'hormona de la glàndula tiroïde. Des de la descoberta del iode en aquest òrgan, per BAUMANN, hom ha treballat molt a isolar el principi actiu, que sens dubte es troba contingut en la matèria coloidal que hom pot veure sortir de les cavitats fol·liculars de l'òrgan i passar a la circulació. Ara bé: com a principi actiu del col·loide tiroïde ha estat últimament reconeguda pels tècnics americans una substància que KENDALL ha anomenat *tiroxina* i que ha pogut reproduir el producte sintètic que reuneix tots els efectes fisiològics de l'hormona natural. Ara bé: la tiroxina no seria pas una amina biògena, sinó un derivat iodat d'un aminoàcid heterocíclic que en conserva el caràcter sense descarboxilització, un derivat oxidat i triiodat de la triptofana o àcid indolil-propioníc, que tindria la fórmula següent:

La histamina, la tiramina, l'acetil-colina i una substància alcaloïdica més complicada, l'ergotoxina, han estat reconegudes com les principals bases de l'acció farmacodinàmica de l'ergotina o sègol banyut pels farmacòlogues i químics anglesos BARGER, DALE, EWINS i LAIDLAW. Les altres substàncies en qüestió trobades per investigadors anteriors, com ara BOMBELON, KOBERT, KRAFT, etc., o no existirien o bé serien d'una importància secundària i fins causa dels accidents tan poc desitjables de l'ergotina, etc. Hom ha emprat la tiramina fabricada artificialment o mescles de tiramina i d'histamina com a succedànies de l'ergotina amb més o menys èxit. Cal, però, esmentar que molt últimament, a Basilea, STOLZ i SPIRO pretenen haver descobert en l'ergotina un alcaloide novell, molt fàcilment destructible, i que seria el veritable agent dels efectes uterins i antihemorràgics d'aquesta droga important i les amines del qual, isolades pels savis anglesos, no serien més que productes de descomposició. En tot cas, el sègol banyut conté ferments que en modifiquen els efectes llavors que hom conserva durant un quant temps, ja la droga mateixa, ja els extrems: aquest fet és ben conegut pels metges i farmacèutics. L'activitat d'una preparació ergòtica, així com d'altres drogues semblants, com és ara l'hydrastis, la capsella bursa pastoris, etc., de les quals acabo d'estudiar les substàncies actives, no pot ésser dosificada pràcticament mitjançant procediments d'isolació de les substàncies actives, com els opiats pel dosatge de la morfina, etc. Nosaltres ens trobem en el mateix cas per a les preparacions en ús per al tractament de les malalties del cor, llevat de les digitalines i estrofantines cristallitzades usades per injecció intravenosa. Les infusions, extrems, tintures i d'altres preparats galènics de la digital, de l'estrofantus, de la convallaria, etc., han de sofrir el dosatge fisiològic perquè el metge estigui segur del grau d'activitat. El mateix cal dir respecte a les fulles de digital, els grans d'estrofantus, drogues naturals de què disposa l'apotecari per a fer-ne infusions, etc., sobre recepta. Ja en la farmacopea dels Estats Units d'Amèrica del Nord trobem la prescripció que les fulles de digital han d'ésser dosificades o *titulades* emprant granotes, animal de laboratori més còmode i de més bon preu per a aquest objecte que els animals de sang calenta, amb els quals JAQUET de Bale havia començat, ja fa molts anys, el dosatge. No insistiré ací sobre els detalls dels diferents mètodes que hom ha proposat per al *dosatge farmacodinàmic* dels tònic del cor, on cal distingir les de temps curt i les de temps llarg. Jo personalment prefereixo les de temps curt, car elles permeten a l'experimentador acostumat a l'operació i al càlcul exacte, fer el dosatge de pressa i amb el sacrifici d'unes quantes granotes, en les quals posa al nu el cor i observa el temps necessari per a obtenir l'atur sistòlic del ventricle per una certa dosi. Aquestes dues xifres i la del pes de l'animal permeten calcular ben simplement la *valor farmacodinàmica* de la preparació. L'altre mètode, pel qual hom injecta un gran nombre d'animals a dosis creixents i en el qual hom cerca la *dosi letal mitjana* i expressa la valor farmacodinàmica pel nombre de grams en pes de granota que

bastaria la unitat de la preparació a matar, és l'oficial a Amèrica i ho serà ben aviat en la pròxima edició de la farmacopea alemanya.

D'un mode anàleg hom arriba al *dosatge fisiològic* de les substàncies que produeixen la contracció de l'úter i la dels vasos sanguinis. El mètode de TRENDELENBURG i LOEWEN i les seves modificacions, que empren els vasos del tren posterior de granota sobrevivent, el de PISSEMSKI, que s'adreça a l'orella del conill, i encara d'altres, permeten de fixar la concentració límit d'una preparació medicamentosa que basta per a produir la vasoconstricció, de la mateixa manera que el registrament de la pressió arterial. Poden servir pel dosatge de les substàncies vasoconstrictives en la sang i els líquids de l'organisme. És aquesta la via de la futura *dosimetria de les hormones*, semblant a la dels ferments, que és deguda als treballs de L. MICHAELIS, de JACOBY i de FULD i que permet esperar en el domini de la biologia tota l'exactitud desitjable. Aquesta és una part de la ciència exacta, no solament de la bioquímica, sinó també de la seva aplicació pràctica: la farmacologia en el sentit generalitzat de quimioteràpia, que comprèn alhora l'aplicació dels medicaments clàssics i les noves substàncies destinades a la desinfecció interna, a la destrucció dels paràsits de l'home i dels éssers superiors sense atacar llur pròpia organització. També els triomfs dels arsenobenzols en les espiril·losis, dels derivats d'acridina i de la cupreïna (nucli de la molècula de la quinina), mèrits de EHRLICH i de la seva escola, són deguts, en gran part, als mètodes de *dosatge fisiològic*.

H. BORUTTAU

(Professor de la Universitat de Goettingen)