

LA VIDA ANAERÒBIA
(Tesi doctoral: Barcelona, 1901)

pel doctor

JAUME PI-SUNYER I BAYO

Director del Departament Mèdic,
Winthrop Products, Inc. New York

Per més d'un segle les idees prevalents en el camp de la química biològica i la producció d'energia en els éssers vivents foren dominades pels descobriments transcendents de Lavoisier i la identificació de la respiració amb les combustions. Dos factors ressalten en els canvis respiratoris: el consum d'oxigen i la producció d'anhidrid carbònic, com ocorre també en les combustions. L'exposició d'aquests resultats en la memòria *Expériences sur la respiration des animaux* (1777)¹⁷ va seguida tres anys més tard per l'estudi, en col·laboració amb Laplace, sobre la producció de calor i la doctrina: «La respiració és, doncs, una combustió lenta, però similar en tot a la combustió del carbó».¹⁸ Encara, el 1789, publica —amb Seguin— la *Première mémoire sur la respiration des animaux*, exposició notable de metodologia experimental, on escriuen: «En la respiració, com en la combustió, és l'aire de l'atmosfera el que proveeix d'oxigen i de calòric. D'una manera general podem dir que la respiració no és sinó una combustió lenta de carboni i hidrogen, igual que l'observada en una llàntia o en una espelma encesa, i des d'aquest punt de vista, els animals que respiren són cossos combustibles, que es cremen i es consumeixen».¹⁹

Dumas i Boussingault reforcen aquest pensament i creuen en una anàlisi completa entre la química dels animals i de les plantes: aquestes sintetitzen proteïnes, greixos i sobretot hidrats de carboni partint de cossos inorgànics molt senzills, i aquells destrueixen les molècules orgàniques per oxidació i obtenen així l'energia requerida per al manteniment de les funcions vitals.⁸ Claude Bernard desmenteix aquesta tesi i demostra la identitat essencial de les reaccions químiques en tots els éssers vivents en el llibre pòstum *Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux Animaux et aux Végétaux* (1878),³ però no s'ocupa dels mecanismes i reaccions del metabolisme intermediari, dóna molta més importància al fet que les plantes respiren que no pas a la possibilitat de reduccions en els animals i està bàsicament d'acord amb el postulat de Dumas: «La calor produïda en l'organisme procedeix únicament de l'oxidació del carboni i l'hidrogen dels aliments o de les reserves».

Simultàniament amb aquestes exposicions doctrinals es descriuen fets isolats demostratius que els fenòmens són més complexos i de diferents

caràcters. Panum, el 1863, observa que la gravetat de certs tipus de septicèmia no depèn d'una manera directa de la intensitat de la infecció, sinó dels efectes d'una metzina reductora, soluble en aigua i alcohol.²² Dotze anys més tard Selmi dóna el primer pas important, descrit i comentat minuciosament en *La vida anaeròbia*, i arriba a la conclusió que en la putrefacció dels animals es formen alcaloides molt semblants als d'origen vegetal. Pasteur és el primer que parla clarament de vida anaeròbia i descobreix microbis capaços de viure sense aire (1861). Ampliant el camp de les seves idees distingeix, en estudis ulteriors, dues menes de processos químics vitals, oxidatius o aerobis, i fermentatius o anaerobis; quan coexisteixen, la intensitat de la fermentació varia en raó inversa a la concentració d'oxigen del medi.²³ En condicions anaeròbies el llevat fermenta el sucre, però la presència d'oxigen atura la fermentació i estimula les reaccions oxidatives: ambdós processos poden ocórrer en la mateixa operació, amb el llevat alt, en contacte amb l'aire produint oxidacions, i el llevat baix, la fermentació alcohòlica. A més, identifica i separa microbis que viuen en medis anaerobis i pels quals la presència d'oxigen és letal, avança l'estudi sistemàtic de les alteracions del metabolisme microbià i revela el resultat variable de les fermentacions i del seu rendiment, segons la disponibilitat d'oxigen.

Més explícit és Armand Gautier: «Per molt temps s'ha pensat que les plantes i els animals representen organismes oposats; amb l'aigua, l'àcid carbònic i els nitrats, principis saturats d'oxigen, la planta fabrica, per reducció, les matèries orgàniques que l'animal crema en els teixits pel mecanisme contrari de l'oxidació... Però jo vaig poder demostrar el 1881 que aquesta concepció no és exacta i que, en realitat, el funcionament de l'animal és parcialment anaeròbic. He establert que la fracció veritablement activa i vivent de les nostres cèl·lules, el nucli i el protoplasma, funcionen lluny de l'oxigen, *com els microbis anaerobis*, i que solament de manera secundària, a l'exterior, per dir-ho així, i a expenses d'aquests productes, es produeixen els fenòmens de combustió que proporcionen a l'animal la major part de la calor i de l'energia. Són aquests últims fenòmens que, a causa de llur intensitat i esclat, han merescut l'atenció dels fisiòlegs».¹²

Aquests precursors no troben gaire resposta. En alguns aspectes de la bioquímica de la nutrició se sent el pes de llurs idees i dels fets que descriuen, però els metges, i fins els fisiòlegs, triguen a assabentar-se'n. A Espanya, Rodríguez Carracido és nomenat Catedràtic de Química Biològica de la Facultat de Farmàcia, a Madrid, el 1898; es tracta d'un ensenyament nou, limitat al doctorat de metges i farmacèutics, establert només a la capital, i Carracido —com el seu successor, trenta anys més tard— fou originalment Catedràtic de Química Orgànica, i més interessat en els

aspectes descriptius que no en els funcionals. En la preparació escolar dels metges, la idea de vida anaeròbia no compta per a res.

En aquest ambient, la tesi doctoral d'August Pi i Sunyer és particularment valuosa com a talaia que dóna avís de visions noves, paper que, d'altra banda, exerceix sovint l'autor, fins en el temps de més intensa investigació original, completant la funció d'aquesta. En la discussió ara freqüent sobre la preferència de la universitat pels mestres o els investigadors podríem dir que ell omplia amb gust, eficàcia i entusiasme, totes dues funcions.

* * *

La vida anaeròbia, tesi preparada per a obtenir el grau de Doctor, llegida a Madrid l'any 1900 i publicada el 1901, representa un esforç jove-nívol més ric en erudició i intuïció clara de la marxa de la bioquímica que no pas en aportacions experimentals. August Pi i Sunyer tenia vint-i-un anys quan anà a Madrid a presentar la tesi, i havia tot just acabat els estudis de Medicina, probablement amb un contingut molt limitat de fisiologia i gairebé inexistent de química biològica. Amb excepció de dues notes de caràcter molt divers, sobre digestió del llevat i anestèsia raquí-dia, les primeres aportacions experimentals no vénen fins uns quants anys més tard, tot i la sorprenent activitat i la maduració ràpida de la seva carrera científica. La nota sobre la funció fixadora del fetge és publicada el 1903, i en devia iniciar l'estudi abans d'escriure la tesi, perquè es refereix ja (pàg. 22), d'una manera incidental, a la formació d'hemato-porfirines i llur relació amb certes intoxicacions que augmenten la destrucció d'hemoglobina; les primeres publicacions sobre antitòxia renal són de l'any 1905, i els estudis sobre immunitat, iniciats dins els mateixos anys, són fets en col·laboració amb Ramon Turró, o molt influïts per ell. Diverses vegades, en el text de la Memòria, l'autor es refereix a resultats experimentals que reforcen les idees exposades, però la part d'investigació original no constitueix una secció independent, amb descripció de mètodes, protocols i resultats. El cos de la tesi és la relació, pas a pas, de transformacions químiques, unes vegades conegudes i provades, i altres d'especulatives, analitzades gairebé sempre amb arguments de tipus lògic i amb dades basades en l'estudi de la literatura sobre el tema.

Com hem dit abans, la demostració per Selmi (1874) de la producció de cossos similars als alcaloides en els teixits animals, i els llibres clàssics de Gautier, són els punts de partida de la Memòria, sovint defensa entusiasta d'una hipòtesi, més que no pas exposició objectiva de fets i doctrines. Cal considerar que la generalització ambiciosa de Gautier, depassant les observacions limitades de Selmi i d'altres, era molt recent: la *Chimie*

de la cellule vivante fou publicada el 1894, i *Les Toxines Microbiennes et Animales*,¹³ el 1897. El prefaci del primer llibre, mencionat més amunt, ens dóna un bon resum del pensament bioquímic més avançat d'aquells anys, quan París era el centre —o, almenys, un dels grans nuclis— de la investigació científica.

Demolida l'exclusivitat de l'oxidació, la tesi passa revista de les transformacions químiques existents en els éssers vivents, i que es realitzen sense intervenció de l'aire: hidratacions, hidròlisi i transposicions moleculars. No és el meu intent de fer un resum de la dissertació, feina difícil, per a l'examen successiu de les propietats i condicions de gran nombre de reaccions químiques. He escollit algunes proposicions o seccions que destaquen per llur interès particular, prescindint de pàgines i fins de capítols sencers, però seguint, en aquests comentaris, el mateix ordre de la tesi.

* * *

El capítol dedicat a l'exposició general dels mecanismes de la vida anaeròbia, que segueix els antecedents històrics, comenta el desconeixement de l'estructura de les proteïnes i dóna la fórmula d'alguns aminoàcids; no els anomena així ni assenyala que aquests són els elements essencials i imprescindibles de la molècula proteica. En l'exemplar de *La vida anaeròbia*, que tinc a les mans, el meu pare escriví a mà, al marge, probablement anys més tard, «àcids amínics». Algunes de les fórmules impreses són també corregides o completades d'acord amb noves idees i nous coneixements sobre estructura química. I pàgines més endavant parla d'«ácidos amidados» i d'«aminas ácidas», indicant que «és racional pensar que aquestes agrupacions formen part de la molècula d'albúmina». Recordarem que *La vida anaeròbia* coincideix cronològicament amb les primeres publicacions que sistematitzen l'arquitectura molecular de les proteïnes —o s'avança un xic a les més conegudes— com les de Hofmeister (Ergebn. Physiol. 1: 795; 1901) i d'Emil Fischer (Chem. Ber. 35: 1905; 1902). El llibre clàssic de Fischer, *Untersuchungen über Amino-säuren, Polypeptide und Proteine*,⁹ que descriu les molècules proteiques com a agregats d'aminoàcids, no apareix fins el 1906. Potser ajudarà a establir la perspectiva, confirmant la informació avançada de l'autor, una anècdota personal. El 1920, quan jo estudiava el primer any de Medicina, en «apunts» d'ús general, sobre allò que anomenaven «histoquímica», no descrivien encara l'estructura de les proteïnes, i tot estudiant-los m'era difícil d'entendre les característiques dels cossos quaternaris, fins un dia que el meu pare m'ho explicà d'acord amb les idees dels bioquímics alemanys: en aquest punt concret els estudiants de Medicina de Barcelona saltaven un quart de segle, com a mínim, entre el primer i el segon any de la carrera.

«Bona part dels compostos intermediaris de la nutrició, si no la totalitat, es produeixen per hidròlisi i, en conseqüència, en els seus primers passos, per mecanismes de la vida anaeròbia, a part de l'aire.» Aquesta manifestació correspon plenament a les idees actuals, però més interessants són les dues que segueixen, mencionant l'activitat energètica de la creatina i la importància de les nucleïnes. «La creatina és el compost orgànic que ofereix més camins en la seva destrucció, i precisament pel que energèticament representa. Si ha d'ésser origen de treball, cal que es transformi amb facilitat, cedeixi la seva energia i siguin nombrosos els mitjans per a aconseguir-ho.» Més tard ens ocuparem del paper de la creatina en els mecanismes essencials dels canvis d'energia; la menció de *treball* és excepcional, perquè *La vida anaeròbia* parla seguidament de calor, i implícitament hom considera en aquesta publicació el manteniment de la temperatura orgànica com una de les funcions essencials dels canvis energètics. Cal remarcar que en la *Fisiologia General*, escrita pocs anys després (1909), en col·laboració amb L. Rodrigo Lavín —competidor en les primeres oposicions a càtedra, i amb qui lligà una amistat cordial i duradora—, la referència a canvis energètics és molt més concreta i precisa.³² Un altre comentari significatiu, gairebé amb valor profètic, és: «debe suponerse que las nucleïnas no son compuestos inmóviles en el torbellino de la vida».

És un intent sempre atractiu, i moltes vegades il·lusori, de voler veure en les primeres obres d'un autor l'anunci d'idees que es desenrotllen més tard, en altres publicacions. Quan August Pi i Sunyer escriu: «La clínica demostra que la disminució general de les oxidacions comporta un augment d'àcid úric i compostos homòlegs», sembla esbossar una de les idees centrals de *Les distròfies per retard*, caire d'una noció d'alteracions del metabolisme intermediari que enclou també les glucidistròfies i glucopaties. Una altra nota del mateix acord apareix més tard en la tesi: «Claramente se explicará ahora por qué todo retardo en la oxidación acarrea un cúmulo de grasas en el organismo». I a la pàgina següent se separen «dos grans troncs» en l'«eliminació irregular de glucosa i producció excessiva d'altres hidrocarbònats»: la diabetis greu que atribueix a l'activitat oxidativa massa intensa i les formes lleus «dependents de falta d'oxigen actiu, deguda a la disminució de poder del pàncreas, secretor d'oxidases, i a trastorns de la regulació del fetge». A part el comentari patogènic —la insulina i les oxidases faciliten l'oxidació de la glucosa—, aquesta nota al peu de plana també pot referir-se als estudis ulteriors sobre glucidistròfies i paradiabetis.

El capítol sobre «Transposició molecular» comença amb l'afirmació de la importància dels canvis isomèrics, útils en la vida química, en tant que desprenen calor i constitueixen sistemes exotèrmics actius. Aquest concepte de màquina tèrmica és molt lluny de l'aspecte energètic del metabolisme cel·lular descrit en l'última obra d'August Pi i Sunyer, la *Fisiologia Humana*,

publicada el 1962, en col·laboració amb el seu germà Santiago.²⁸ Entre la tesi doctoral i el text normatiu transcorren seixanta anys de vida científica; en aquest s'explica que l'energia és exclusivament química en l'origen (pàg. 775), la diferència entre la seva alliberació i el procés fisiològic de la termoregulació, i la impossibilitat d'aprofitar la calor per a convertir-la en treball, en els animals homeotermes, a causa de la constància de la temperatura interna. En aquest capítol de la tesi hom considera la fermentació alcohòlica com una simple transposició: el concepte s'estén a tota reacció equimolecular, amb indiferència si es tracta d'un canvi d'arquitectura molecular, d'una divisió o d'una síntesi.

La descripció d'ambdues reaccions químiques normals amb el llevat de cervesa —alta, oxidativa, cremant la glucosa; baixa, anòxica, produint alcohol— va seguida d'un comentari d'abast difícil de copsar: «Nova comprovació de la hipòtesi, sostinguda per mi, de la possible substitució, per adaptacions successives, de la vida en contacte amb l'aire per anaerobiosi». Fins a quin punt? Quines adaptacions? I en el paràgraf següent, l'afirmació que el múscul i el fetge, coberts de cera, o mantinguts en una atmosfera d'anhidric carbònic o de nitrogen, formen alcohol. F. G. Hopkins i, més tard, A. V. Hill demostraren la possibilitat de la contracció muscular en atmosfera de nitrogen, amb producció d'àcid làctic.

Tornant a la idea de les intuïcions profitoses comentarem la nota al peu de la pàgina 77 referent a la relació entre la creatina i la formació d'àcid làctic en el múscul: «Encara que faltés glucosa per a la contracció, el múscul podria continuar complint la seva funció per algun temps». Considera la creatina com un possible origen d'àcid làctic; ara sabem que actua com a cos intermediari en la fosforilització i en la conversió energètica dels hidrats de carboni.

Hem dit diverses vegades que el punt de partida de *La vida anaeròbia* s'estableix pels estudis i les conclusions de Gautier; però el fet és que va més lluny que l'autor francès. Així, August Pi i Sunyer escriu: «La unitat és la llei de la naturalesa, i no és certa la idea de Gautier sobre l'existència de dues classes de cèl·lules, unes amb vida aeròbia i altres nodrint-se sense l'oxigen de l'aire. L'aero i l'anaerobiosi són dues fases successives en l'activitat química de cada una de les unitats histològiques. Les oxidacions i les reduccions depenen de les substàncies que s'han de transformar, i no del medi on ocorren aquestes transformacions». Fa poc més d'un any, McElroy, en ocasió del VI Congrés Internacional de Bioquímica, escriu: «Oxidació i reducció no poden procedir de manera independent en els sistemes biològics: a cada substància oxidada en correspon una altra de reduïda, i vice-versa»²⁰. Abelous i Aloy compten entre els primers que descriuen enzims que són alhora oxidants i reductors, i els anomenen oxidoreductases; l'oxidació de l'aldehid salicílic, activada per l'extracte de fetge de cavall avançà la

seva tesi. (En un parèntesi de records vull assenyalar la cordial amistat del meu pare amb Abelous i amb el qui fou durant molts anys el seu auxiliar i col·laborador, Camil Soula, amistat lligada en rebre el títol de Doctor «Honoris Causa» de la Universitat de Tolosa de Llenguadoc [1922]. Els dos professors de Tolosa mantenien punts de vista polítics molt discordants: pocs mesos abans de desaparèixer la monarquia espanyola Abelous advertia dels riscos i de la inestabilitat que seguiria i considerava l'actuació republicana com un greu error; en canvi, Camil Soula fou un dels millors amics durant la guerra, i, en acabar aquesta, dedicà moltes hores i molts afanys a l'ajuda dels qui sortírem.)

Segueix després el capítol dedicat a l'estudi de les deshidratacions. Descriu el canvi de glucosa a glucogen, en el fetge; d'àcid làctic lligant-se a la urea per a formar àcid úric, de carbonat amònic en urea. En realitat, l'àcid úric no es forma directament per síntesi a partir de cossos de molècula menor, sinó com a resultat de l'oxidació de la xantina i la hipoxantina; però reaccions prèvies en el curs de metabolisme de les purines ocorren en medi anaerobi.

La vida anaeròbia en els vegetals inferiors és l'objecte del capítol següent. Acusa els bacteriòlegs, a partir de Pasteur, per haver-se ocupat amb més interès «de l'agent que no del fenomen», de la descripció i la classificació d'espècies bacterianes, que no d'aspectes funcionals. Limitant-se a l'obra de Pasteur, que no és responsable de la desviació dels seguidors, René J. Dubos remarca observacions que depassen les implicacions immediates de les descobertes, i no poden convertir-se en realitzacions per la prioritat d'altres afanys. La influència del medi i de les modificacions intencionals de part de l'investigador sobre la vida dels microbis i, per extensió, del terreny en el curs de la malaltia són mencionades repetidament per Pasteur. La seva filosofia científica era, en aquests aspectes i en molts d'altres, ben avançada, considerant sovint conceptes genètics i evolutius d'adaptació.⁷ És curiosa aquesta menció crítica dels seguidors del gran químic francès, perquè *La vida anaeròbia* coincideix amb molts punts de vista expressats per ell. El comentari s'assembla en alguns aspectes a l'expressió de L. Henderson, anys més tard (1927) sobre el retard de la confirmació de les idees de Claude Bernard a causa de l'emergència de la bacteriologia i de les seves aplicacions mèdiques immediates: l'actitud descriptiva, amb poc contingut biològic i menys interès en les teories racionals predominà fins al principi del segle actual.¹⁵ Al marge de la crítica de la bacteriologia, en la tesi doctoral, i d'altres que havia sentit al meu pare sobre el predomini excessiu d'aquesta branca de la Medicina, el fet és que nosaltres cresquérem en un ambient de terror a la infecció i de precaucions extremes, possiblement motivades per les malvestats que la tuberculosi portà a la família. La monografia elemental *La infecció*, dirigida al públic no mèdic (1918), té un abast molt general, biològic,

i dóna una gran importància als mecanismes d'infecció, resposta i immunitat, i molt limitada a les descripcions i diferenciacions d'espècies microbianes.²⁵

Si en aquells temps era cert que en el camp de la microbiologia s'havien descartat els aspectes biològics, la virada ha estat clara en els anys posteriors. Bona part dels coneixements actuals sobre síntesi química, adaptació, genètica i altres branques de la Biologia s'han adquirit utilitzant espècies bacterianes i els seus canvis com a instruments d'estudi. Un bon exemple, entre molts que podríem indicar, és el capítol de Severo Ochoa en el llibre d'homenatge a August Pi i Sunyer, descrivint la síntesi de polinucleòtids per enzims d'origen bacterià, part de les investigacions que portaren el Premi Nobel a l'autor.²¹ La bioquímica, la bacteriologia, la immunocatàlisi ataquen sovint problemes veïns amb mètodes i vocabulari diferents: la integració eixampla els horitzons. La immunitat és en gran part un procés de biocatàlisi, i Ehrlich derivà el famós símil de la clau i el pany dels estudis d'Emil Fischer sobre especificitat dels enzims.

Entre aquestes observacions sobre química i bacteriologia és un esplai la reproducció d'un paràgraf de caient filosòfic: «Debe pensarse que algo ha de quedar de atávico, de los primeros pasos en el desenvolvimiento biológico, pues al instaurarse la vida en la Naturaleza, el conjunto viviente debía salir de lo inactivo y arrancar la fuerza toda del mundo mineral y de las energías que a éste animaban». La construcció del paràgraf, inclosa la *N* majúscula, sembla de l'avi de l'autor, Francesc Sunyer i Capdevila, més que no pas d'aquest, sobretot si considerem les idees dels últims anys; per exemple: la menció un xic derisòria del «criteri simple del positivista» en el paràgraf que tanca *Fisiología Humana*, o algunes de les manifestacions de *Principio y término de la Biología*.²⁶

Una generalització tan valuosa com certa ve de seguida: els mateixos mecanismes produeixen compostos iguals en l'home i en el món infinitament petit; abans ha parlat d'una manera semblant d'animals i vegetals. «La unidad está en todo», que anuncia el nom del llibre més important, bé que de caràcter molt diferent: *La unidad funcional*. Potser és manifestació d'un interès mantingut al llarg dels anys, com a traductor i comentador de Claude Bernard, de trobar a faltar aquí la menció de les *Leçons sur les Phénomènes de la vie communs aux Animaux et aux Végétaux*. El meu pare tenia aquest llibre a la seva biblioteca personal, i també a l'Institut de Fisiologia, però no puc precisar quan l'adquirí. Amb caràcter informatiu vull afegir que Francesc Sunyer i Capdevila, abans esmentat, adquirí la *Introduction à l'Étude de la Médecine Expérimentale* el mateix any de la publicació (1865), i l'exemplar és ara a les meves mans, en contrast amb la pèrdua gairebé total dels llibres de la família, a conseqüència de la guerra civil.

Repeteix més tard, en el curs de la tesi, que alguns òrgans correntment consumidors d'oxigen «en certes condicions es passen sense la seva intervenció i viuen perfectament. El fetge i el múscul són, entre altres, bons exemples». Avui sabem més que això: en aquests òrgans alternen i es complementen les reaccions anaeròbies i amb oxigen, en la funció normal.

En el capítol dedicat a la hidròlisi es comenta que «per una llei natural prevista per raonament i derivada, no pas de l'observació directa, sinó de l'especulació intel·lectual», les bacteries anaeròbies són, en general, més nocives: fet també confirmat més tard, en particular pel que es refereix als fenòmens tòxics.

És curiós que, havent-se caracteritzat August Pi i Sunyer en tota la seva vida científica pel rigor en la terminologia, parla en tot aquest capítol de ptomatines, mentre que algunes publicacions anteriors adopten l'expressió actual, sense la *t*; la definició, en canvi, és molt clara: compostos procedents de la desintegració albuminosa, poc oxidats i de reacció bàsica. Les leucomatines són semblants, però formades pels animals superiors, en comptes de les bacteries; els alcaloides, també amb propietats similars, es formen en els vegetals superiors.

Podem comparar aquestes definicions amb les acceptades actualment: per exemple, les del *Diccionari* de Cardenal. Leucomaïna: nom comú donat als membres d'un extens grup de substàncies bàsiques o alcaloides, que existeixen normalment en diversos teixits i són el producte del metabolisme de les substàncies albuminoides. Alcaloide: principi bàsic d'origen vegetal que forma sals amb els àcids. Alcaloide animal: ptomaïna o leucomaïna. Alcaloide cadavèric: ptomaïna.

En discutir la formació d'indol i escatol menciona —sobre base especulativa— que en la molècula d'albumina deuen existir nuclis aromàtics i cíclics, amb un àtom de nitrogen. Naturalment, ara sabem que el triptòfan correspon exactament a aquesta descripció, i que està relacionat amb la producció d'indol; la prolina i l'oxiprolina tenen un dels nuclis descrits. Els estudiants de Fisiologia a Barcelona d'abans de la guerra segurament recorden els murals amb els aminoàcids pintats durant els primers anys de servei del meu pare; quinze anys més tard no pensava que aquesta disposició molecular confirmada com a molt important en la química vegetal es presenta poques vegades en els animals.

Un altre senyal del pas del temps és la menció incidental de la colina sense sospita de la importància ulterior de l'ester acetílic. En canvi, divuit pàgines de *Sistema Neurovegetativo* constitueixen el capítol sobre el mitjancer vagal, a més de moltes mencions intercalades en el text.

Després de dedicar diverses pàgines a l'estudi d'espècies químiques que poden aïllar-se de diferents microbis i cultius, la tesi acaba amb dues anotacions de perspicàcia profunda: l'esdevenidor de l'estudi precís dels canvis

intramoleculares i l'enunciat que en la vida de les bactèries, com en la dels éssers superiors, la fase oxidativa és tardana, de restabliment i d'aportació d'energia. Aquest final brillant mostra una vegada més com, en aquest estudi, els camins per a arribar al cim a estones es perden entre la brossa, però l'orientació és segura i les conclusions són fecundes i precises.

* * *

Per tal de complementar el sumari de la tesi assenyalarem les referències a treballs i resultats experimentals. Ja hem dit al principi que aquesta informació és incidental, reforçant alguns punts de vista, i constitueix una part secundària del treball; de tota manera, proporciona informació d'interès sobre els problemes que preocupaven August Pi i Sunyer en els anys inicials de la seva carrera científica, i sobre els mètodes utilitzats per a resoldre'ls. Com diu l'autor, el propòsit de la tesi és l'anàlisi dels fets culminants, dels coneixements admesos com a certs o marcats encara amb l'estigma del dubte; però vol indicar també, quan ho creurà necessari, la seva opinió «fundada en la recerca experimental buscant l'explicació d'alguns conceptes encara obscurs». L'actitud és nova en el medi que el volta.

La primera referència és d'un «treball llegit fa dos anys a l'Acadèmia i Laboratori de Ciències Mèdiques de Catalunya, en què procurava demostrar els dos períodes químics de la desintegració albuminosa en els animals superiors». La bibliografia, tinguda per completa, del *Llibre d'Homenatge*, no cita aquest treball, publicat a la «Gaceta Médica Catalana»; més endavant explica que les observacions sobre aquest procés empalmen amb les de Ramon Turró.

Poques pàgines després esmenta que en gairebé totes les malalties i estats que representen una gran pèrdua d'albúmines, sense eliminació d'aquestes en substància, i en particular en la leucèmia, ha observat la presència de peptones en l'orina. No he trobat, tampoc, referència posterior a aquest estudi; sabem, però, que així ocorre en els processos malignes. La correlació entre les observacions de laboratori i els quadres clínics, l'acostament de la química a l'estudi de les funcions fisiològiques i patològiques, fou un altre interès persistent d'August Pi i Sunyer, ja revelat en aquestes aportacions primerenques. Cal recordar que publicà —en col·laboració amb Jesús M. Bellido— els primers estudis apareguts a Espanya sobre electrocardiografia²⁷ i contribuí als coneixements sobre diagnòstic i tractament de la diabetis, particularment en els anys que precediren el descobriment de la insulina. Més tard vorejà l'ensenyament de la Fisiopatologia, i sempre considerà el seu pare, Jaume Pi i Sunyer, catedràtic de Patologia General a la Facultat de Medicina de Barcelona, com un fisiopatòleg, prenent la perspectiva dels corrents científics de la seva època: la Memòria de doctorat

sobre *La fisiologia patològica de la ataxia locomotriz, la tabes y la esclerosis posterior de la médula* (1877), i el discurs d'ingrés a la Reial Acadèmia de Medicina, *Doctrina moderna del edema* (1886), són exemples d'aquesta orientació.

Tornant a *La vida anaeròbia*, en una nota a peu de plana l'autor parla de la demostració en una sèrie experimental que exposarà en una publicació posterior, de l'autodigestió en els teixits, complementària dels poders zimòtics dels microbis invasors, en les infeccions. Aquests estudis formen part de la sèrie iniciada amb Turró, inclosa finalment en les Memòries sobre immunitat natural publicades entre 1904 i 1909.

«En 1884, Gautier aïlla, per primera vegada, la xantocreatinina de l'extracte de carn; jo l'he separada del múscul fatigat.» La idea de la relació entre creatina, creatinina i funció muscular apareix diverses vegades en el curs de la tesi; no s'informa, però, dels mètodes d'identificació, quantitats trobades ni altres nocions que ara considerariem normals.

En els anys de la preparació de la Memòria doctoral l'autor es preocupava per la bioquímica analítica: «Si he de donar fe a les meves anàlisis, les protamines es troben en el cap de l'espermatozou, junt amb l'àcid nucleic i una altra proteïna, és a dir, formant una nucleoalbúmina, no pas una nucleïna simple, com se suposa de manera general».

Poques planes després descriu els experiments en gossos injectant hematoporfirina i estudiant l'eliminació de bilirubina. Els experiments són descrits més tard de manera completa en el «J. de Phys. et Pathol. Génér.» de París (1903).²⁴ Una nota de la tesi es refereix als estudis de Minkowski i Naunyn, amb l'anotació «setembre de 1901», signe de l'atenció amb què seguia els avenços en els seus camps de treball, i defuig l'error d'aquests autors d'atribuir *exclusivament* la formació de pigments biliars al fetge, tot i mencionar l'experiment clàssic amb fetges d'ànec, causa de la confusió, com assenyala Virchow anys més tard.

Els mètodes de circulació artificial, emprats sovint en estudis més tardans, i en particular en les investigacions sobre sensibilitat pulmonar, són ja part de la tesi doctoral: practicant la circulació artificial en ronyons frescos i la perfusió amb sèrum abundant en hematoporfirina «prova la facilitat amb què aquesta travessa l'epiteli renal».

Fins aquí les indicacions d'investigació personal, en la tesi. Demostren, sense cap dubte, un veritable interès pels mètodes experimentals i representen moltes hores de feina passades al laboratori. ¿Per què no explica els experiments en forma més detallada, no dóna els resultats ni comenta les conclusions? Una interpretació és que no era aquesta la tècnica habitual per a la Memòria científica, a Espanya, al començament de segle. Però també és possible, coneixent l'esperit innovador d'August Pi i Sunyer, al llarg de tota la vida, que l'hauria portat a una exposició més completa i objectiva,

atribuir aquesta presentació a sagacitat intencional: que guardés els resultats i les dades i xifres pel temor de recepció freda d'una tesi massa factual, amb poc contingut «filosòfic». Cajal conta en els *Recuerdos de mi vida* que perdé les primeres oposicions a càtedra per aquest «defecte», i tot sembla indicar que no es manifestà un inici de canvi, al principi gairebé clandestí, fins el 1906, que l'històleg aragonès guanyà el Premi Nobel i valorà així la descripció detallada dels fets. Però tot això és embrancar-se en hipòtesis, i hem de tornar a la realitat.

* * *

En l'anàlisi succinta de l'evolució dels coneixements i les idees des de la publicació de *La vida anaeròbia* seguirem un mètode semblant a l'utilitzat fins aquí. Així, deixarem de banda els detalls sobre les múltiples reaccions i processos estudiats, per dirigir-nos a les idees essencials i ocupar-nos, com a nota marginal, d'un nombre reduït de punts específics particularment importants. Té un valor molt limitat, i era impossible de preveure, al temps de la tesi, si una reacció química es desenrotlla seguint una via o altra; en canvi, cal subratllar l'alè inspirat i la visió ampla que s'avancen al temps en la concepció i la descripció bàsica dels processos.

L'existència i la significació de la vida anaeròbia en les espècies bacterianes i en els vegetals i animals superiors són ben establertes. El creixement ràpid de l'enzimologia ens ha portat la identificació, la purificació i en molts de casos la cristallització dels ferments cel·lulars que intervenen en les cadenes i els cicles de reaccions químiques del metabolisme intermediari. A mesura que augmenten els nostres coneixements sobre els passos successius de les síntesis i les degradacions orgàniques, aeròbies i anaeròbies, i la relació entre els canvis funcionals i les alteracions del metabolisme cel·lular, s'ha despertat més interès pels mecanismes de regulació i el paper dels diferents factors: metabolits, coenzims, hormones i ions metàl·lics i d'hidrogen. No ha estat atorgada encara la medalla i el quilo d'or pur, oferts per l'Acadèmia de Ciències de la Primera República Francesa en els últims anys del segle XVIII, a qui donés la millor resposta a la pregunta: «Quines són les característiques distintives de les substàncies que actuen com a ferments i de les que són capaces de fermentar». Però els camins cap a la solució s'aclareixen, i comptem amb dos mètodes particularment útils en els estudis de biosíntesi: l'ús d'isotops com a àtoms marcats —de manera incidental direm que August Pi i Sunyer publicà, el 1939, quan el mètode era una novetat, un article informatiu sobre el seu valor i aplicacions— i els sistemes enzimàtics isolats, que ens informen sobre passos intermediaris de les cadenes reaccionals.

El concepte d'oxidació s'ha ampliat, des de l'addició d'oxigen a una molècula simple fins a incloure processos en què hom sostreu hidrogen, la

qual cosa equival a sostracció d'electró o càrregues negatives. L'oxigen és un dels diversos i abundants acceptors d'hidrogen. La reducció és l'operació contrària: addició d'hidrogen o d'electrons. Les oxidacions i reduccions no poden produir-se de manera independent: cada substància oxidada pressuposa i s'acompanya d'una altra de reduïda, moltes vegades un acceptor passatger que contribueix a la transferència. Les oxidacions són exergòniques o exotèrmiques, és a dir, alliberen energia. L'equilibri termodinàmic no és, però, l'únic factor. Fa pocs mesos, a la conferència inaugural de la reunió de Societats Europees de Bioquímica, H. A. Krebs subratllà la importància de l'adaptació que mostren les reaccions a les necessitats i circumstàncies variables de les cèl·lules. El fetge pot «triar» entre la degradació —essencialment oxidativa— i la síntesi —essencialment anaeròbia— d'hidrats de carboni. «Tots dos processos ocorren en la mateixa cèl·lula, en gran part en el mateix compartiment, i empen, parcialment, els mateixos enzims. La direcció dels processos metabòlics no depèn solament del balanç termodinàmic; a més, existeixen mecanismes de control que poden estimular o bloquejar les accions enzimàtiques. Els enzims són més que agents catalítics: contenen mecanismes que poden regular l'activitat».¹⁶ Aquesta observació, referent a fases particulars dels processos metabòlics, no contradiu el fet que sovint la síntesi d'un producte de reserva —per exemple, glucogen o àcids grassos— segueixi camins diferents de la desassimilació. La producció de glucogen a partir de glucosa passa per l'estació intermediària de fosfat d'uridina, mentre que la catabòlia és una fosforòlisi sota la influència de l'enzim fosforilasa. També són diferents els coenzims de la síntesi d'àcids grassos partint d'acetat, i de l'oxidació a acetats actius.

Un cas ben estudiat de reaccions successives aeròbies i anaeròbies, complementant-se mútuament, el trobem en el metabolisme intermediari dels hidrats de carboni, lligat als canvis energètics de la contracció muscular. August Pi i Sunyer escrivia en *La vida anaeròbia* que el múscul pot seguir acomplint la funció mecànica de contracció, que representa una despesa energètica molt important, sense glucosa. Sabem ara que tampoc no requereix oxigen, en algunes de les fases del cicle energètic, precisament quan transforma l'energia química en mecànica. Probablement la significació d'aquest procés és més ampla. El múscul és estimulat artificialment per mètodes simples, pot treballar en condicions diferents i ben controlades, i el rendiment mecànic és fàcil de mesurar i de relacionar amb els canvis químics i energètics; per aquestes raons es presta molt a l'estudi dels canvis metabòlics en els teixits vivents, i reaccions semblants poden ocórrer en d'altres sistemes cel·lulars. Si coneixem millor les del múscul és perquè és aprofitat com un bon instrument d'estudi.

La degradació catabòlica procedeix pas a pas, gradualment, amb alliberació de quantitats limitades d'energia cada vegada; d'aquesta manera és

fàcil la conversió en una forma biològicament útil en comptes de malgastar-la, en la major part com a calor. Un símil repetit sovint és de baixar una escala tot aturant-se a cada replà on convingui, o tirar-se des d'una finestra del quart pis. La reacció més important en aquest sentit és la formació d'adenosina-trifosfat (ATP) a partir d'adenosina-difosfat (ADP) i fosfat inorgànic (P i). L'energia alliberada en reaccions exergòniques simultànies s'aprofita per a agregar el fosfat inorgànic, de poc valor energètic, a ADP, que es converteix en ATP, amb guany considerable de l'energia en dipòsit. ATP és la font energètica més important per al treball químic, osmòtic i mecànic que es realitza contínuament en els éssers vivents; en molts d'aspectes actua com a intermediari de les reaccions oxidatives que es realitzen en els teixits i les activitats biològiques.

ATP pot formar-se en reaccions aeròbies i anaeròbies, confirmant-se així la tesi capital de *La vida anaeròbia* en relació amb un dels compostos més importants en les funcions orgàniques. L'oxidació anaeròbia principal és la generació d'ATP amb conversió prèvia d'aldehid fosfoglicèric en l'àcid corresponent; el procés de l'oxidació aeròbia és part de la cadena respiratòria.

La reacció oxidativa dóna més energia per molècula. Per exemple: l'escissió de glucosa a àcid làctic allibera 57 milicalories per mola de glucosa, aproximadament, i es formen dues molècules d'ATP, mentre que en el procés complicat d'oxidació total de la glucosa s'allibera una quantitat d'energia deu vegades més gran i es forma quinze vegades més d'ATP. D'acord amb aquestes xifres la fosforilització oxidativa proporciona prop del 90 % de l'energia als organismes aerobis;³⁰ però s'ha confirmat plenament i mesurat d'una manera precisa l'aportació energètica, també valuosa, d'origen anaerobi, la seva exclusivitat en algunes fases dels processos bioquímics i la possibilitat de substituir les reaccions oxidatives, si més no, temporalment.

La contracció muscular és específicament un moment anaerobi, amb escissió de la glucosa fins a àcid làctic o àcid pirúvic, i producció de treball mecànic. La conversió d'àcid pirúvic a àcid làctic que ocorre en el múscul esquelètic que treballa en condicions de falta absoluta o relativa d'oxigen, gairebé havia estat prevista en *La vida anaeròbia*. En músculs isolats que es contreuen en una atmosfera de nitrogen —com s'han obtingut bona part dels resultats experimentals, i en particular els que daten d'alguns anys—, o en músculs normals en condicions d'exercici màxim. En presència d'oxigen en quantitat suficient, l'àcid pirúvic s'oxida fins a CO₂ i H₂O per passos intermediaris complicats. El fet és que la resposta mecànica del múscul *no* va acompanyada d'augment immediat en el consum d'oxigen, que ve *després* de la contracció, i així es poden separar dues fases consecutives, anaeròbia o de contracció, i oxidativa o de restabliment.

PUBLICACIONS DE L'INSTITUT DE CIÈNCIES

TREBALLS DE LA
SOCIETAT DE BIOLOGÍA

ANY PRIMER. 1913

PUBLICATS SOTA LA DIRECCIÓ

DE

A. PI SUÑER

MEMBRE DE L'INSTITUT DE CIÈNCIES



INSTITUT D'ESTUDIS CATALANS

PALAU DE LA DIPUTACIÓ

BARCELONA

La glucòlisi i també l'oxidació de part de l'àcid làctic o pirúvic contribueixen a la producció dels lligams fosfòrics rics d'energia (P). L'oxidació completa de dues molècules d'àcid pirúvic o àcid làctic proporciona energia suficient per a obtenir cinc molècules de glucosa, a base de deu molècules d'àcid. El fosfat de creatina en els vertebrats i el fosfat d'arginina en els invertebrats representen una forma apta de reserva d'energia química fàcilment utilitzable en el moment que convingui, pel múscul, el teixit nerviós, l'òrgan elèctric dels peixos, i probablement —segons que hem dit abans— per altres òrgans i teixits.³¹ Fins en el múscul en condicions normals, en la funció corporal, l'aportació d'oxigen és insuficient quan el treball és intens i la contracció és, en efecte, anaeròbia per llarga estona, si hom considera la necessitat d'oxigen i la relaciona amb el que arriba des de la sang.

La separació d'hidrogen en les fases intermediàries d'aquest procés, i de molts d'altres, és catalitzada per dehidrogenases, en bon nombre identificades i aïllades. Els enzims aeròbics utilitzen l'oxigen com a acceptor; la majoria de les deshidrogenases són anaeròbies i aprofiten d'altres acceptors, per exemple coenzim I, difosfopiridina-nucleòtid (DPN) o trifosfopiridina-nucleòtid, coenzim II, que podem anomenar, amb terminologia més moderna, NAD i NADP.

Per a donar una idea —si així cal— del que representa la descripció de les diferents fases d'aquest cicle, en el qual les reaccions anaeròbies tenen tanta importància, n'hi ha prou amb la indicació dels premis Nobel atorgats per investigacions lligades a aquest camp, amb posterioritat a la publicació de *La vida anaeròbia*: Meyerhof, Hill, Krebs, Cori, Lipmann, Theorell, Ochoa. A la mateixa llista, Warburg observa que les cèl·lules normals obtenen, en última instància, la major part de l'energia per mitjà de processos oxidatius, en contrast amb les cèl·lules tumorals malignes que la deriven de processos anoxibòtics. ¿Per què perden la diferenciació les cèl·lules que obtenen l'energia per reaccions anaeròbies? Hom sap ja de temps, abans de l'aïllament d'enzims cristallitzats i del descobriment de la fosforilització oxidativa, que la fermentació requereix menys diferenciació morfològica que la respiració, i fins el llevat es «rejuveneix» ràpidament en contacte amb l'oxigen. «Si l'estructura del llevat no pot ésser mantinguda per la fermentació, és natural que ocorri el mateix amb cèl·lules més diferenciades, a mida que la glucòlisi substitueix de manera progressiva la respiració».³⁵ En el curs evolutiu de les cèl·lules tumorals coexisteixen els dos tipus de reacció, aeròbia i anaeròbia. Gause ha estudiat la possibilitat d'obtenció d'antibiòtics que actuïn de manera preferent sobre les cèl·lules canceroses, pel camí de la selecció de mutants de *Sac. cerevisiae* amb respiració deficient, que utilitza per a sedassar els possibles compostos actius, basant-se en la semblança metabòlica entre aquests cultius microbians i les cèl·lules tumorals.¹¹ L'autor rus

comenta la generalitat del fenomen biològic en una remarca que recorda *La vida anaeròbia*.

Les condicions del metabolisme anaerobi s'han estudiat també en el cor. Experiments en gossos mostren que amb continguts d'oxigen a la sang per sota de 9 ml/100 ml les reaccions anaeròbies predominen, amb augment del quocient respiratori i s'acumula l'àcid làctic en el miocardi. Si hom calcula l'eficiència de l'operació, com es fa normalment, en relació amb el consum d'oxigen, l'augment és considerable perquè el cor manté un bon treball mecànic amb consum insignificant.² Amb mètodes de perfusió, en rebaixar l'arribada d'oxigen es produeix una depleció de glucogen del múscul cardíac, a causa de la glucòlisi anaeròbia.⁵ La possibilitat de mantenir l'activitat cardíaca, menys intensa, rítmica, en condicions anòxiques, a base de glucòlisi, es demostra també per la greu alteració funcional quan s'inhibeix la degradació anaeròbia mitjançant l'addició de 2-d-oxiglucosa o de iodacetat al medi; a més de la incapacitat d'altres sucres per a conservar la contracció.³⁶ El sosteniment d'una activitat cardíaca marginal, disminuïda però encara efectiva, per reaccions anaeròbies ha passat d'ésser una troballa fisiològica important a guanyar aplicació immediata als mètodes cada vegada més atrevits i més estesos de la cirurgia cardíaca.

A mitjan segle passat, referint-se a la *vie sans air*, Pasteur insinuà que l'oxidació aprofitant l'oxigen molecular era precedida per un tipus més primitiu de metabolisme, sense oxigen.⁶ Hem vist que organismes simples, com els llevats i algunes bacteries, creixen i es multipliquen en medis amb nitrogen i sals, més hidrats de carboni utilitzats en les conversions energètiques. Espècies més desenrotllades viuen també en medis totalment anaerobis o amb tensions molt baixes d'oxigen; protozous, celenterats, cucs, equinoderms, molluscs del fons del mar i dels llacs amb poc moviment de les aigües, paràsits en el budell. Com a fenomen molt general coneixem la possibilitat, en gran nombre d'espècies, de transició total o parcial del metabolisme aerobi a anaerobi quan la tensió d'oxigen baixa per sota d'un cert nivell. Aquesta tensió crítica varia segons les espècies i les circumstàncies. Els processos anaeròbics productors d'energia són més variats en els invertebrats que en els vertebrats, i la fermentació làctica és una reacció comuna a tots dos grups.⁴

Sortint del camp de la bioquímica, tancarem aquestes apreciacions amb dos comentaris al marge de la línia principal: el paper d'August Pi i Sunyer en la renovació de l'ensenyament de la Farmacologia a la Universitat de Barcelona, per l'acció del seu col·laborador i amic més constant, Jesús M. Bellido, i la seva influència en l'establiment del nou pla d'estudis de Medicina, actuant com a membre del Patronat Universitari. Per això és escaient d'anotar que la reducció anaeròbia és un pas en els mecanismes de detoxicació

de moltes drogues. Bons exemples són l'hidrat de cloral, els nitrats aromàtics, l'acetofenona i l'àcid nitrobenzoic.

L'aplicació creixent d'oxigen hiperbàric i els estudis sobre els mecanismes d'acció han contribuït a confirmar la dita de Pasteur sobre l'acció nociva de l'oxigen per a certes espècies bacterianes. L'oxigen hiperbàric s'utilitza per al tractament de les infeccions anaeròbies: *in vitro* s'obté inhibició del creixement de les bactèries patògenes, i s'han observat resultats satisfactoris en el tractament de malalts amb gangrena gasosa.³⁴ L'acció tòxica de l'oxigen fou estudiada per Paul Bert, que demostrà que és un fenomen molt estès, observable en bactèries, plantes, animals inferiors i animals superiors, i arribà a la conclusió que els efectes nocius de l'oxigen són deguts a inhibició de les reaccions metabòliques a nivell cel·lular.¹⁴ És curiós que aquests estudis, gairebé simultanis i complementaris en molts d'aspectes amb els de Pasteur, no s'hi relacionessin fins molt més tard, constituint un cos de doctrina unificat. L'oxigen a pressió exerceix efecte bacteriostàtic sobre els microbis anaerobis i particularment el *Cl. perfringens*, però és menys efectiu sobre els seus productes metabòlics;¹⁰ fins i tot la toxina tetànica, considerada sensible a l'oxidació, resisteix l'oxigenació hiperbàrica, la qual cosa sembla confirmar el punt de vista de Paul Bert.

* * *

En el primer paràgraf de la meva tesi doctoral, el 1929, escrivia: «Fa vint-i-vuit anys, amb igual motiu que em presento ara a vosaltres, el meu pare, August Pi i Sunyer, llegia la seva tesi sobre *La vida anaeròbia*. El meu estudi s'ocupa d'un tema relacionat amb aquell. El concepte de vida anaeròbia i l'apreciació de la seva importància han canviat des d'aleshores. El progrés ha estat molt important, la qual cosa demostra l'encert del meu pare en triar aquest tema. Ara, el problema de les operacions anaeròbies en els fenòmens vitals interessa encara més. Per això crec complir un deure amb qui ha dirigit la meva modesta preparació biològica i ha fet possible, en el lapse transcorregut entre les dues tesis, la fundació a Barcelona d'un centre experimental on es pot treballar en condicions apreciables de material i informació, en tornar sobre el tema, recordar la data de gener de 1901».²⁹

Tot això ara és molt remot. Han passat trenta-sis anys més. August Pi i Sunyer completà els vint anys de vida docent a Barcelona amb vint anys a Caracas, de caràcter diferent. En el primer període realitzà el millor de les seves investigacions experimentals: a Veneçuela, per primera vegada amb una posició *full time*, a seixanta anys, creà un nou Institut, més ric i més ben dotat que el de Barcelona, i les seves publicacions són de caràcter més general: antologies científiques, obres de caire filosòfic, i els dos grans

tractats, *Sistema Neurovegetativo i Fisiologia Humana*, aquest en col·laboració amb el seu germà Santiago.

La dedicatòria de *La Sensibilidad Trófica* (1941) subratlla les misèries de la guerra i la interrupció de la continuïtat normal: «A Ramon Turró, que obrí el camí, i als meus col·laboradors, que han contribuït als estudis experimentals sobre sensibilitat tròfica, reunits, altra vegada en aquesta pàgina, com en els anys en què constituïen un nucli, i ara dispersos pel món».

En aquests anys, nous descobriments han contribuït a fer que la tesi central de *La vida anaeròbia* aparegui cada vegada més certa, més profunda i fecunda: les cèl·lules vives, amb indiferència de llurs peculiaritats i característiques, deriven totes l'energia requerida per llurs processos del mateix tipus general de reaccions químiques, i les anaeròbies en constitueixen un aspecte molt important. Com diu Dubos, «això proveeix una base per a la doctrina de la unitat biològica de la vida, un dels conceptes filosòfics més significatius de la ciència moderna».⁷

«La ciència», ha escrit Albert Einstein, adreçant-se als estudiants de Columbia University», com a fet existent i complet, és el més objectiu entre els coneixements de l'home. Però la ciència en progrés, la construcció científica, l'estímul que mou l'investigador són tan subjectius i tan condicionats psicològicament com qualsevol altra branca de l'esforç humà.» El primer estudi científic d'August Pi i Sunyer ja revela les motivacions que l'impulsaren al llarg de la seva vida, i els trets dominants del seu treball i del seu caràcter: curiositat insaciable, seguretat en la informació, capacitat per a valorar i una mirada cap al lluny, plena de fe, d'esperança i de caritat, fins en els dies més tèrbols i més difícils.

BIBLIOGRAFIA

1. ABELOUS, J. E. et J. ALOY. *Sur l'existence, dans l'organisme animal, d'une diastase à la fois oxydante et réductrice*. C. R. Acad. Scienc. Paris, 137: 885, 1903. *Sur la présence, dans l'organisme animal, d'une diastase à la fois oxydante et réductrice*. C. R. Soc. Biol. Paris, 55: 1535, 1903.
2. BALLINGER, W. F. and H. VOLLENWEIDER. *Anaerobic metabolism of Heart*. Circul. Res. 11: 681, 1962.
3. BERNARD, CLAUDE. *Leçons sur les Phénomènes de la Vie communs aux Animaux et aux Végétaux* Cours de Physiologie Générale du Museum d'Histoire Naturelle, Paris, J. B. Bailliere et fils, 1879.
4. VON BRANDT, TH. *Anaerobiosis in Invertebrates*. Biodynamica Monographs, Normandy, Missouri, 1946.
5. CARTER, D. and D. C. SABINSON. *Myocardial Metabolism during perfusion of the coronary circulation with gaseous oxygen*, Surgery, 49: 625, 1961.
6. CORI, C. F. *Carbohydrates*, en «Concepts in Biochemistry». Sixth International Congress of Biochemistry, New York, 1964.
7. DUBOS, RENÉ J. *Pasteur and Modern Science*, en «The Pasteur Fermentation Centennial», 1857-1957. Chas. Pfizer & Co. Inc. New York, 1958.
8. DUMAS, J. B. A. et J. B. J. BOUSSINGAULT. *Essai de Statistique Chimique des Êtres organisés*. Paris (1841).

9. FISCHER, EMIL. *Untersuchungen über Amino-sauren, Polypeptide und Proteine*. Springer, Berlin, 1906.
10. FREDETTE, V. *Effect of Hyperbaric Oxygen on Anaerobic Bacteria and Toxins*. *Annals N. Y. Acad. Scienc.* 117: 736, 1965.
11. GAUSE, G. F. *Some theoretical problems in the search for anticancer antibiotics*, en «The Pasteur Fermentation Centennial», 1857-1957. Chas. Pfizer & Co., Inc. New York, 1958.
12. GAUTIER, ARMAND. *La Chimie de la Cellule Vivante*. Préface. Masson, Paris, 1894.
13. GAUTIER, ARMAND. *Les Toxines Microbiennes et Animales*. Soc. D'Edit. Scientifique, Paris, 1897.
14. HAUGARD, N. *Poisoning of Cellular Reactions by Oxygen*, en «Hyperbaric Oxygenation» *Ann. N. Y. Acad. Scienc.* 117: 736, 1965.
15. HENDERSON, L. J. *Prefaci. Cl. Bernard -An Introduction to the Study of Experimental Medicine*, Transl. by C. Greene. Macmillan, New York, 1927.
16. KREBS, H. A. Conferència Inaugural, Federació de Societats Europees de Bioquímica (Sumari, Medical Trib.) Viena, 1965.
17. LAVOISIER, A. L. *Mémoire sur la respiration des animaux*, *Mem. Acad. Scienc. Paris*, p. 185, 1777.
18. LAVOISIER, A. L. et P. S. LAPLACE. *Mémoire sur la Chaleur*. *Mem. Acad. Scienc. Paris*, p. 355, 1780.
19. LAVOISIER, A. L. et P. SÉGUIN. *Première Mémoire sur la Respiration des Animaux*. *Mem. Acad. Scienc. Paris*, p. 185, 1789.
20. MC. ELROY W. D. *Energy and Life*, en «Concepts in Biochemistry». Sixth International Congress of Biochemistry, New York, 1964.
21. OCHOA, S. *Síntesis Enzimática de Polinucleótidos similares al ácido ribonucleico*, en «Homenaje al Dr. A. Pi Suñer, ofrecido por sus colaboradores, amigos y discípulos con motivo del Cincuentenario de su exaltación al Profesorado». México, D. F. 1956.
22. PANUM, S. *Vichow's Arch f. pathol. Anatom. und Physiol.* 1863 (citació de Gautier).
23. PASTEUR, L. *Oeuvres*, vol. II, p. 137 (1861) i 544 (1863), Masson, Paris, 1922-1939.
24. PI SUNYER, A. *Fonction fixatrice du foie sur les produits de dédoublement de l'hémoglobine*. *J. Phys. et Pathol. Gen. Paris*, 5: 1052, 1903.
26. PI SUNYER, A. *Principio y Término de la Biología*, Col. Vargas, Caracas, 1941.
27. PI SUNYER, A., y J. M. BELLIDO. *La Electrocardiografía*, en el «Manual de Medicina Interna», de T. Hernando y G. Marañón, Madrid, 1916.
28. PI SUNYER, A., y S. PI SUNYER. *Fisiología Humana*, Ed. Paz Montalvo, Madrid, 1962.
29. PI SUNYER, J. *El Equilibrio de Óxido-Reducción en los Tejidos*. Tesis Doctoral. «Rev. Med. de Barcelona», 13: 25, 1930.
30. PINCHOT, G. B. *Mechanisms of Oxidative Phosphorylation-Observations and Speculation*. *Perspect. in Biol. and Med.* Univ. Chicago Press, 8: 180, 1965.
31. POPJÁK, P. *Biological Synthesis*, en «Lectures on the Scient. Basis of Medicine», III: 17. Univ. of London Athlne Press, 1955.
33. SELMI, L. *Sulla esistenza di principi alcaloidici naturali dei visceri freschi et putrefacti*. *Acad. Scienze, Bologna*, 1875.
34. STANDELL, G. B., D. BOUHOUTSOS, et al. *The Effect of Hyperbaric Oxygen on Anaerobic and Aerobic Infections*. A. M. A. Scient. Exhib. New York, 1965.
35. WARBURG, O. *On the origin of cancer cells*. *Science*, 123: 309, 1956.
36. YANG, W. C. *Anaerobic functional activity of isolated rabbit atria*. *Amer. J. Physiol.* 205: 781, 1964.