

Actuación bioquímica de la catalasa

Memoria preliminar

por

Obdulio Fernández

La oxidación bioquímica por anonomasia la realiza la hemoglobina de la sangre, productora de combinaciones reversibles con gases como el oxígeno o el óxido de carbono; juntamente con ella actúan las peroxidases y las catalasas, fermentos de dos grupos, pero de constitución química idéntica a la de la hemoglobina sanguínea. El grupo prostético de este cromoproteído es una hemina que por reducción causa una porfirina semejante a la de los grupos de fermentos que se acaban de señalar; es una etioporfirina. Al lado de estas dos agrupaciones de fermentos podrían catalogarse los citocromos o materias colorantes de los tejidos, repartidos profusamente en los dos reinos biológicos naturales. Algunos son típicas *deshidrogenasas*, o sea enzimas que separan hidrógeno de las materias oxidables; en ellos el grupo prostético de carácter hematínico está unido a la fracción albuminoidea por dos átomos de azufre de la molécula del citocromo, hecho corroborado por el aislamiento de cistina levogira en los productos de su desdoblamiento. Los tres conocidos hasta ahora constituyen la antigua miohematina, pero el citocromo *c* es un óxido reductor que origina combinaciones reversibles de la forma *ferri* a la *ferro*. Estas cuatro posibilidades de actuación son perceptibles en la hemina libre, y constituyen una demostración, expuesta por H. Theorell (1), de que un mismo grupo prostético unido a una proteína específica exalta una de las posibilidades, suprimiendo las otras; más claramente, que la actuación específica de los enzimas catalogados en cada una de esas clases depende de la proteína a que se vincule el grupo prostético, y es natural que no sea indiferente unir el grupo a aminoácidos de distinta constitución química. En este aspecto, el más interesante es la histidina.

La actividad de las peroxidases se manifiesta claramente en su aptitud para convertir el oxígeno molecular en atómico, capaz de realizar oxidaciones intensas y de colorear en azul la tintura de guayaco; por tanto, al desdoblar un peróxido se engendra oxígeno activo.

(1) Arkiv. f. Kemi, 1943, 16 A, núm. 14.

La acción de las catalasas es indudablemente más pequeña porque al descomponer un peróxido, el agua oxigenada produce sólo oxígeno molecular, cuya capacidad oxidante es mínima comparada con la del oxígeno activado por las peroxidases.

Aunque acabe de afirmar que las oxidaciones intraorgánicas las realizan conjuntamente los cromoproteídos del grupo prostético porfirínico, ha de advertirse que en el aspecto de ubicuidad no son comparables peroxidases y catalasas. Las primeras abundan en el reino vegetal y las segundas en el animal, localizándose preferentemente en los eritrocitos, en el hígado, en la placenta y en las glándulas suprarrenales, vísceras en donde ocurren los quimismos más intensos de la economía en los seres zoológicos. En cambio, las peroxidases se hallan en la leche; por eso, para diferenciar la leche cruda de la hervida, se acude a la investigación de aquellos enzimas.

Quizá los dos fermentos se suplan en su actuación a través del metabolismo, porque se ha observado que la cifra de catalasa existente en el hígado es mil veces superior a la necesaria para realizar la típica misión a ella encomendada, y que, a pesar de no producir oxígeno activo a expensas de los peróxidos, oxida el alcohol etílico y otros alcoholes, aunque se requieran cantidades mucho mayores.

En el reino vegetal se manifiesta también, al menos en las semillas de una familia de plantas (la de las crucíferas), que estudié largamente en este aspecto, un claro antagonismo entre peroxidases y catalasas (2), o si no se pretende afirmar en absoluto la incompatibilidad, hay que sostener que las últimas no son tan vitales como las peroxidases; este antagonismo lo he vuelto a poner de relieve en la totalidad de la planta *Viscum album*, que apenas elabora catalasa y, en cambio, en un *Penicillium* se ofrece el caso contrario (3): mucha catalasa y falta o sólo indicios de peroxidasa.

La incompatibilidad se había evidenciado, dentro de la serie zoológica, en otro hecho por W. Ostwald (4): los seres ricos en catalasa son positivamente fototrópicos y viceversa; los negativamente fototrópicos son pobres en catalasas y abundantes en peroxidases. Esta relación de luz a catalasa no está desprovista de valor, por cuanto las larvas de insectos que se desarrollan en la oscuridad carecen del fermento descomponente del agua oxigenada. En otra ocasión (5), escribí que, frente a este hecho notorio, podía ponerse otro, cual es que los gusanos intestinales, la *tenia* por ejemplo, son productores en gran escala de catalasas.

En 1924, estudiando relaciones alimenticias con la síntesis de fermentos oxidantes, probé que algunos gérmenes, entre ellos el *B. Coli*, cultivado en anaerobiosis, no elabora catalasa.

(2) *Archivos Inst. Nacional de Higiene «Alfonso XIII»*, 1924, núm. 3.

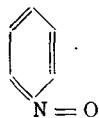
(3) O. FERNÁNDEZ y B. REGUEIRO, *Rev. Ac. Ciencias*, Madrid, 1945, 39. 331.

(4) W. OSTWÄLD, *Biochém Zeit*, 1908, 10.

(5) *Crónica Médica*, 1930, 34, núm. 28.

An'e el conjunto de fenómenos de apariencia contradictoria, surge una interrogante: ¿cuál es la misión biológica de la catalasa? ¿Cómo siendo un cromoproteído hematínico, no es oxidante, por lo menos directo? Es, evidentemente, poco favorable a la tesis de la oxidación directa la circunstancia de provocar el desdoblamiento de los peróxidos orgánicos, generando oxígeno molecular. De estos peróxidos sólo hay uno generalmente difundido: el agua oxigenada. La coincidencia de existir juntos muchas veces, no siempre, agua oxigenada con catalasas, hizo presumir que la función de estos fermentos se reducía a destruir el peróxido sobrante, que es el inicial de las oxidaciones, el cual es tóxico para los demás fermentos. En este caso, el papel asignado a la catalasa es puramente antitóxico, y en favor de esta tesis se esgrimieron argumentos irrefutables al parecer: uno atinente à la protección que la catalasa pueda ejercer sobre los enzimas proteolíticos que actuarían sobre el gusano intestinal, la *tenia*, destruyéndole.

Realmente, es exigua función para un fermento de ubicuidad tan notoria como la de la catalasa. Por eso pensé con el motivo concertador de todos los hechos conocidos que la función antitóxica, pero no previamente destructora del peróxido, estribaría en fijar el oxígeno fácilmente desligable, al nitrógeno de los compuestos tóxicos elaborados en el tráfago vital, formando con ellos sustancias inocuas, como se practica en laboratorios de 60°-80°. Fundamentaba mi tesis en que el agua oxigenada invalida la actividad de la estricnina por producir un óxido de toxicidad inferior a la del propio alcaloide (6)



Justificaría así la existencia de los genalcaloides en los vegetales, de acuerdo con las ideas Polonowski acerca de este asunto, tan interesante hoy en la terapéutica.

Hacia 1930, Wieland volvió a insistir en que las catalasas no tenían otro objetivo que descomponer el agua oxigenada para facilitar oxígeno fresco a las células y como medio de liberación de esos tóxicos violentos para la vida celular.

El problema ahora a estudiar es si existen o no tales peróxidos naturales, por ejemplo, en los tejidos. En los medios de cultivo de gérmenes, hasta en varios facultativamente anaerobios, no hay motivo para dudarlo: existe agua oxigenada; pero en los tejidos sólo se presintió su existencia cuando se estimaba, y aun se estima, que la fase preliminar de todo acto oxidante era la formación de un peróxido. Además, el argumento se reforzaba con otro dato que hoy ya no es discutible: el de la síntesis del aldehido fórmico en las células como consecuencia de la función clorofísica. En efecto, no se descubrió el formol como resultado de

(6) Crónica Médica, 1930, 34, núm. 28, y An. Soc. Esp. Fis. y Quím., 1924, 22, 589.

la fotosíntesis, hasta que se llevó al campo de la biología la condensación Vorländer, que en definitiva es una reacción de aldehidos con bimetilbihidroresorcina.

Hace años se conceptuaba el envenenamiento cianhídrico como efecto de la parálisis de la actividad de las catalasas, quedando así el organismo a merced de los peróxidos. Por entonces, utilizando las experiencias acerca de la cianhidrización de locales, hice recoger todos los animales víctimas del ácido cianhídrico y triturar sus músculos con agua hervida para investigar la presencia de peróxido de hidrógeno. No se encontró; mas este fracaso no significa estrictamente que el envenenamiento consista en inhibir las catalasas; puede interpretarse también como inexactitud de la premisa, es decir, que en el envenenamiento cianhídrico nada tenga que ver la catalasa, extremo que expuse en el trabajo varias veces aludido, y que corrabora un descubrimiento reciente de Drouineau y Goung (7), en virtud del cual débiles concentraciones de ácido cianhídrico protegen la catalasa, puesto que la estabilidad del *Prunus Persica* se debe a la liberación del cianhídrico procedente del glucósido cianogenético de las hojas.

En el palimpsesto, extraordinariamente móvil, de la biología química, hay algo parecido al principio de la conservación de la materia. Muchas ideas que en él se inscribieron, y que por su poca consistencia experimental estaban destinadas al olvido, no se han perdido: reaparecen cualquier día vigorosas. Wieland, en 1930, sostenía el mismo punto de vista que Morgulis y otros bioquímicos norteamericanos defendieron, aunque con poco calor: las catalasas no tienen otra finalidad que destruir los peróxidos orgánicos residuos del metabolismo y de gran toxicidad para las células.

La desconfianza seguía manteniéndose, a pesar de la gran autoridad de Wieland, y al cabo de dieciséis años de abandono del problema, por falta de solución adecuada, se apuntaron hechos nuevos que apoyan la primitiva hipótesis.

Ahora se pone de manifiesto que la cifra de catalasas descubierta en el hígado es mil veces mayor que la necesaria para destruir los peróxidos formados en el metabolismo, como había afirmado en 1920 (8) al discutir la hipótesis de Chodat y Bach. No es sólo el hígado, la víscera mayor de los seres zoológicos, la que contiene cantidades de catalasa que superan en muchas veces las exigencias de una supuesta función normal. Recientemente D. Herbert y J. Pinset (9) han conseguido cristales magníficos de catalasa obtenida del *Micrococcus lysodeikticus*, germen en que se halla el fermento en proporción del 2 por 100 de bacteria seca, cantidad que para cada célula es capaz de descomponer 47 veces su peso de peróxido de hidrógeno por minuto. Luego es superflua la cifra de catalasa existente, y esto no es concebible dentro de los límites de ahorro en que se desenvuelven los fenómenos vitales: por eso no hay explicación teleológica verosímil.

Examinemos un hecho sin prejuicio: este hecho es el observado en la síntesis

(7) *Comp. Rend.*, 1946, 223, 53.

(8) *Rev. Acad. Ciencias*, Madrid, 1920, 19.

(9) *Nature*, 1947, 160, 126.

de la riboflavina por medio del *Clostridium acetobutylicum* (10). El grupo prostético de la vitamina B₂ es estable frente al sulfato ferroso y al agua oxigenada, pero la mezcla de los dos, con una concentración crítica de ion ferroso, destruye no ya la riboflavina producida por el germen, sino también la que se agregue al medio de cultivo: adicionando catalasa a éste, la riboflavina se estabiliza.

Para evitar inducciones erróneas, debe advertirse que el *Clostridium* no produce peróxido de hidrógeno, aunque no hallar éste pueda deberse a que se destruye rápidamente en el curso de la fermentación, circunstancia un tanto extraña, porque se sabe que la vitamina B₂ contribuye a la elaboración de un fermento productor de agua oxigenada.

De modo que con una dosis crítica de sal ferrosa y la conveniente de agua oxigenada, se destruye la riboflavina sintetizada por el *Clostridium*, pero la adición de 0,07 mg. de catalasa por litro aumenta en 25 por 100 el rendimiento de aquella sustancia fluorescente. La conclusión es que el peróxido de hidrógeno destruye la riboflavina, y que al agregar catalasa que descompone el peróxido, el rendimiento en aquella vitamina es normal o superior al ordinario.

He aquí una función clara e incuestionable de la catalasa: destruir un peróxido descomponente de un agente vital de gran importancia en el metabolismo. El peróxido no ha envenenado nada; solamente ha destruido una vitamina necesaria.

El fenómeno descubierto por Bach en 1906 referente a la inhibición de la glucólisis anaerobia en la levadura por agua oxigenada ha sido puesto sobre el tapete por E. T. Szörenyi (11), quien como consecuencia de sus estudios publicó dos Memorias en las que se hace notar la actividad inhibidora del peróxido de hidrógeno sobre los fenómenos de óxido-reducción y parcialmente sobre la fosforilización de los azúcares. Es decir, que el citado peróxido se conduce frente al sistema fermentativo de la levadura como el ácido uniyodo-acético, paralizando la producción de ácido láctico; mas como esta sucesión de hechos los evita la catalasa, es lógico admitir que ésta destruye el peróxido inhibidor de la capacidad fermentativa de la levadura. En el caso actual el peróxido incapacita la actuación de un sistema de fermentos necesario para la vida.

Pedí antes el análisis del hecho sin prejuicio alguno. ¿Es comparable la actividad metabólica de un pequeño germen, forzado a vivir la vida que se le impone en un medio de cultivo, a la de una masa celular confederada de cualquier región o víscera del organismo humano? En algunos aspectos, sí, pero en términos generales, no.

Hasta aquí se ha hecho el examen del problema por un lado. Quizá estudiando desde el opuesto sea más fácil percibir alguna luz. ¿Quién forma los peróxidos, como el agua oxigenada? Reitero la expresión ya enunciada de que los peróxidos,

(10) A. LEVITÓN, *J. Amer. Ch. Soc.*, 1946, 68, 835.

(11) Ugrain. *Biochem.*, 1946, 7, 17 *Ch. Abst.*, 1948. A. III.

se decía, constituyen la fase primordial de las oxidaciones. Se han descubierto en el organismo sistemas primarios de oxidación que convierten el oxígeno molecular en agua oxigenada, en un peróxido, y son la xantino-oxidasa, la uricasa y la d-amino-ácido oxidasa. Haciendo actuar el primero de estos enzimas sobre un sustrato que puede oxidar, la hipoxantina, por ejemplo, en presencia de catalasa y de alcohol, la cantidad de oxígeno fijado es doble de la que normalmente retiene. ¿A qué es debido este aumento de consumo de oxígeno? Pues a que se forma, en primer término, un peróxido, que oxida el alcohol etílico a aldehido acético, y esto sólo se efectúa en presencia de catalasa. Luego este fermento, en vez de destruir el peróxido inicial formado por el sistema primario, colabora catalizando una reacción secundaria: la conversión del alcohol en aldehido. Por tal motivo, la misión de la catalasa la interpretan Keilin y Hartree (11 bis) como catalizadora de acciones pareadas (acopladas), y aunque no se encuentren todavía en gran número en los procesos *in vivo*, es muy verosímil que se vayan descubriendo, tanto en el orden de la oxidación, como en otras actividades, y de ello hay algunos ejemplos aducidos por Eldbacher (12), a propósito de la activación de la pepsina por amino-ácidos y de la oxidación del ácido glutámico en el músculo, actuando de colaborador la histidina.

El descubrimiento de estos complejos enzimáticos que realizan transformaciones acopladas, dependientes de una primaria, lo conceptúa el profesor Eldbacher tan sustancial, que le ha llevado de la mano a acometer el estudio del problema que denomina *La totalidad en bioquímica*, según el cual los asuntos relativos a fermentos no pueden abordarse como fenómenos aislados, sino como problemas de conjunto, desechariendo en absoluto la idea de actuación cronológica de estos catalizadores, que durante algunos años hemos defendido y utilizado varios bioquímicos.

Resulta, en definitiva, que la catalasa, en vez de destruir los peróxidos, como el de hidrógeno, elaborado en *oxidaciones preliminares*, cataliza la fase secundaria de oxidación con el propio peróxido, que antes imaginábamos destruía por tóxico e inconveniente a la vida.

Este es el lado opuesto del problema que quería presentar como antípoda del primeramente considerado.

Para ilustrar en lo posible la totalidad de la cuestión planteada, conviene una advertencia previa; cual es, que los peróxidos son engendrados por los microorganismos o por las células confederadas, mas también múltiples reacciones químicas de laboratorio, llevan como consecuencia la producción del peróxido de hidrógeno. Steinmann y Dawson (13), han visto que al oxidar el ácido ascórbico, para que pierda hidrógeno, con cobre, práctica diferencial de alcoholes primarios respecto de secundarios, se produce agua oxigenada.

(11 bis) *Biochemical J.*, 1945, 39, 293.

(12) *Experientia*, 1946, 2, 7.

(13) *J. Amer. Chem. Soc.*, 1942, 64, 1212.

La circunstancia de ser el ácido ascórbico una vitamina de elevado rango biológico, induce a cotejar el fenómeno expuesto con el ocurrido en la oxidación del colesterol por un proteído cúprico, la hemocupreína de Mann y Keilin, durante el cual no se produce peróxido, a pesar de intervenir dos substancias de tanto relieve biológico como el colesterol y un oxidante de la categoría de la hemoglobina.

El sistema notatina-glucosa produce también peróxido de hidrógeno. El esperma de los bovinos interpuesto en un medio que contenga yema de huevo, origina agua oxigenada, que actúa disminuyendo la respiración y la motilidad.

Los peróxidos.—En cualquiera de los aspectos estudiados, el peróxido se forma; su destino lo contemplamos desde dos polos opuestos. Por el lado de su aniquilamiento, gracias a la catalasa, no hay nada que discutir; pero en el orden de contribuir a acciones acopladas, queda campo abierto a la polémica. ¿Qué sucedería si esas actividades secundarias del complejo enzímico no se aprovecharan por razones ignoradas? ¿Cómo actuaría en los cambios vitales el peróxido no empleado?

Es notorio que las células pueden vivir en un medio que contenga peróxidos; de aquí que no satisfaga la idea de que el envenenamiento cianhídrico, de carácter fulminante, sea atribuible a la inhibición de los fermentos destructores del agua oxigenada.

Dos químicos japoneses (14), tanto con intención de averiguar la suerte de los peróxidos en el seno de las células, como con el deseo contrario, el ver qué ocurre a los albuminoïdes celulares con los peróxidos, han observado que las nucleoproteínas se *desnaturalizan* (es la expresión) y se polimerizan, constituyendo moléculas gigantescas que forman los *virus*, y han corroborado su opinión de dos modos: uno, sembrando semillas en terrenos regados con agua oxigenada y determinando la viscosidad de las proteínas, en cotejo con la de semillas no regadas con peróxido; otro, reiterar la experiencia, alimentando orugas de gusanos de seda con sustancias impregnadas de agua oxigenada y midiendo la viscosidad de sus albuminoïdes, en comparación con la de gusanos que no sufrieron la acción del peróxido. Tanto en el caso de las semillas como en el de las orugas, la viscosidad fué mucho más alta en el tratamiento con agua oxigenada.

Con estos resultados se demuestra que el peróxido de hidrógeno contribuye a formar proteínas de gran peso molecular durante el crecimiento rápido de las plantas, formación reflejada en el aumento de viscosidad. Estas proteínas polimerizadas se forman igualmente cuando se inyectan a plantas jóvenes y sanas de tomate, extracto de hojas de la misma planta afectada de mosaico, enfermedad provocada por un virus.

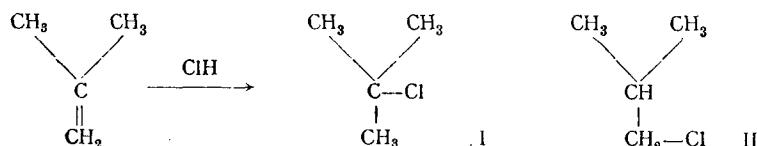
Por otra parte, si se mantienen gusanos de seda a 45° o se les administra inyecciones de virus poliédrico, se percibe un decrecimiento en la actividad de la catalasa. Estos mismos seres, nutridos con hojas de morera, que es el alimento normal de los gusanos de seda, previamente tratadas por hidroxilamina, base con-

(14) K. JAMAHUZI y KOSA, Biochem. Zeit, 1944, 317, 81.

ceptuada como poderoso inhibidor de la catalasa, al cabo de mucho tiempo adquieren también la enfermedad del virus poliédrico.

Luego la actividad destructora de los peróxidos formados en un acto oxidante primario, es privativa de la catalasa, y es una misión necesaria para evitar la polimerización de los albuminoïdes en masas gigantes constituyentes de un virus, quizás del cáncer. No es un envenenamiento causado por el peróxido resultante de la oxidación preliminar; es la síntesis de una sustancia inductora de un estado biológico nuevo, anormal y de consecuencias fatídicas para el organismo que la origina.

Tras el breve análisis de los fenómenos expuestos, me siento ahora autorizado para coordinar los concernientes a la formación de virus por el peróxido de hidrógeno, con otros a los cuales aludí al tratar la génesis del cáncer (15). He de referirme al *efecto peróxido*, denominación que en la química orgánica se ha hecho extensiva, desde el estudio de los mecanismos de adición de hidrácidos a los compuestos de carácter eténico, hasta el complicado de la dismutación engendrada en la reacción Cannizaro. Este efecto peróxido se traduce principalmente en un aumento en la facilidad de adicionarse los hidrácidos y otros agentes a la doble ligadura, pero tal facilidad no es realizable en los términos corrientes, sino en los contrarios; es decir, que la regla de Markownikoff, expresiva de la marcha cuantitativa de la reacción, sufre una inversión completa. Según la regla enunciada, cuando un hidrácido, por ejemplo, actúa sobre una sustancia que contenga un enlace doble, el halógeno se une al átomo de carbono más sustituido, y el hidrógeno se suma al unido al otro átomo de carbono.



La presencia de cantidades minúsculas de agua oxigenada favorecen tanto la reacción que los rendimientos en producto se elevan a 90 por 100, y además el derivado no se sintetiza de acuerdo con la regla de Markownikoff (I), sino de modo opuesto, en forma que el halógeno se sitúe en el átomo más hidrogenado de los dos prendidos por el doble enlace (II).

Esta es la reacción a cuyo mecanismo me referí en el libro citado, a propósito del modo de intervenir los oxidantes en la génesis del cáncer, y en el que parece tener algún interés el mantenimiento del cociente catalasa: peroxidasa.

La relación más o menos oscura que existe entre este fenómeno y la génesis del cáncer no se ve inmediatamente, porque las adiciones de halógenos o de hidrácidos a las sustancias de doble enlace podrán o no tener efectividad en los mecanismos vitales, sobre todo en las masas albuminoïdeas frente a los ácidos halo-

(15) *Bioquímica del cáncer*, 1942, p. 44.

genados libres. Es que el fenómeno es algo más profundo, siendo ya el examinado de trascendencia, porque al quebrantarse la regla de Markownikoff, el cuerpo resultante puede carecer de poder rotatorio. Esa importancia de orden más superior, es que el hidrácido, juntamente con peróxido, no se fija siempre sobre el enlace eténico, sino que se limita a isomerizar la sustancia sobre la que incide ese sistema. Tal ocurre con el isoestilbeno, que se convierte en estilbeno, es decir, que un derivado de la serie *cis* pasa a la *trans*; con el ester etilmaleico, que se isomeriza en ester fumárico, o con el allocinamato de metilo, que se cambia en cinamato.

El efecto peróxido se refleja, pues, en un acto de isomerismo geométrico. Aún hay más: el aldehido benzoico es un compuesto en el que se descubrió el fenómeno de dismutación (hoy llamado de desproporcionamiento), que consiste en que al reaccionar con álcalis en frío, el aldehido se oxida en ácido, y el hidrógeno liberado en este tránsito, reduce una molécula de aldehido y se convierte en el alcohol respectivo. La especie química pura, sin el peróxido originado en su autoxidación, no sufre el fenómeno descrito. El desproporcionamiento ya no es ajeno a la vida como las adiciones de hidrácido a que antes hice referencia; se conocen unos fermentos que catalizan la dismutación, las mutasas, que llenan una actividad de cierto relieve en varias actuaciones químicas, singularmente en la alcohólica.

Los investigadores japoneses que se ocuparon de la metamorfosis de las proteínas celulares por el influjo del agua oxigenada, afirman que estas proteínas se desnaturizan, es decir, que pierden su calidad natural, y después se polimerizan. La calidad natural se manifiesta en su aptitud para ser desdobladas por los fermentos naturales de que dispone el organismo y en el poder rotatorio que es levogiro, mientras las no naturales son dextrogiros. Si el efecto peróxido alcanza a la conversión de un isómero geométrico en otro, de un *trans* a un *cis*, ¿es mucho imaginar que cambie un levo en dextro? Para que estos dextrorrotatorios puedan ser transformados por enzimas es necesario que la economía orgánica fabrique los fermentos necesarios de la serie *d*. Existe, pues, un lapso de tiempo, entre el que dura la influencia del agua oxigenada en las células, convirtiendo sus albuminoides en dextrogiros y el que emplea para sintetizar el enzima *d*. En ese tiempo es muy verosímil que sobrevenga la segunda parte de la acción del peróxido de hidrógeno, o sea la polimerización del albuminoide ya dextrogiro en las masas características de los virus.

He traído el problema por obra del efecto peróxido al mismo punto en que lo planteaba en 1942. Entonces me refería a masas de albuminoides no naturales formadas por otros mecanismos, y escribía estas frases: «¿Qué suerte corren esas albúminas si no hay fermento que las desdoble? No es posible predecir qué relación oscura puede ligar la existencia de esas masas con el virus proteico de magnitud molecular gigantesca, productor del papiloma de las aves y del mosaico de varias plantas» (16).

(16) *Bioquímica del cáncer*, 1942, 60.

Ya existe la prueba experimental de la eficacia del agua oxigenada producida en una oxidación primaria y de su funesto influjo en la formación de los virus causantes de enfermedades no microbianas. La consecuencia es que la catalasa, al destruir esos peróxidos, evita al organismo la posibilidad de ser víctima de la actividad enérgica y rápida de los virus. Por tanto, son ya conocidas tres actividades de la catalasa: 1.^a, destruir el peróxido que invalida la síntesis de vitamina B₂; 2.^a, destruir el peróxido que suprime la fosforolisis y los fenómenos de óxido-reducción en la levadura y en el tejido muscular; y 3.^a, destruir el mismo peróxido que puede contribuir a formar virus. Como se ve, el problema empieza a esclarerse, y de acuerdo con las ideas clásicas.

Addenda a la pág. 29 —En prensa este trabajo recibo noticia de otro debido a Wladimirow y Kalotilova (17) en el que se estudia la producción de peróxido de hidrógeno en los eritrocitos. Colocando a 37° hemoglobina y ácido ascórbico se destruyen mutuamente los dos factores, originándose de una parte, metahemoglobina y agua oxigenada y de otra, ácido deshidroascórbico y bicetoglutárico. Si a la mezcla inicial se la agrega catalasa, se mantiene inalterable a 37°. Los autores estiman que el primordial objetivo de la catalasa es evitar reacciones en que se engendren peróxidos, y si así no fuera destruir los que se formen.

(17) *Biokhemiya*, 1947, 12, 321, v. *Bri. Abst.*, 1948. A. III, 556.