

El Premio Nobel de Medicina hace 100 años (18). Otto Fritz Meyerhof y Archibald Vivian Hill

Víctor M. García Nieto

A lo largo del siglo XIX se fue desvelando el mecanismo de la acción muscular y se descartó cualquier explicación que pretendiera razonar que un espíritu vital era el responsable de la contracción y la relajación de los músculos, como se había sostenido previamente. La experiencia más elemental aportaba una innegable relación entre la actividad muscular y el desarrollo de calor, pero se ignoraba la naturaleza de esa relación. Meyerhof y Hill estudiaron el tema, aunque desde perspectivas distintas. Ambos realizaron sus experimentos con músculos de rana.

Otto Meyerhof investigó el proceso químico que preside la combustión de la glucosa presente en las células y la consiguiente liberación de energía que precisa la contracción muscular, en tanto que Archibald Hill se dedicó al estudio mecánico de la contracción y al estudio termodinámico relacionado con la producción de calor.

Otto Fritz Meyerhof nació el 12 de abril de 1884 (figura 1). En Berlín asistió al *Wilhelms Gymnasium* para estudiar el bachillerato. Estudió medicina en Friburgo, Berlín, Estrasburgo y Heidelberg. Presentó en esta última Universidad en 1909 su tesis doctoral sobre un tema de psiquiatría. Se dedicó durante un tiempo a la psicología y la filosofía, publicando un libro titulado *Beiträge zur psychologischen theorie der geistesstörungen (Aportación a la teoría psicológica de los trastornos*

mentales) y un ensayo denominado *Goethes methoden der naturforschung (Métodos de investigación científica de Goethe)*. Tuvo una formación muy completa influida, en parte, por su familia de origen judío. Conoció a fondo la filosofía de Kant y se interesó, además, por temas de arqueología, historia, arte y literatura hasta el final de sus días.

En Heilderberg trabajaba Ludolf von Krehl (1861-1937), uno de los principales representantes de la investigación básica. Con él estaba Otto Heinrich Warburg (1883-1970), Premio Nobel en 1931, cuyos trabajos impresionaron a Meyerhof. Por influencia de este último se interesó por la fisiología celular. Después de trabajar por un corto periodo en química física con Georg Bredig (1868-1944) en Heidelberg, Meyerhof pasó algún tiempo en la Estación Zoológica de Nápoles. En 1912 se trasladó a Kiel donde se graduó en 1913 con el profesor Bethe como profesor universitario de fisiología. En 1915, cuando el profesor Rudolf Höber (1873-1953) asumió la dirección del Instituto de Fisiología, Meyerhof fue nombrado asistente. En 1918 se convirtió en profesor ayudante. En 1923 recibió una invitación para ocupar una cátedra de bioquímica en Estados Unidos, pero se le ofreció que se integrara en la Sección de Fisiología del *Instituto Kaiser Wilhelm de Biología* de Berlín.

En 1929 se hizo cargo del recién fundado *Instituto Kaiser Wilhelm* para la Investigación Médica de Heidelberg. En 1938 decidió abandonar Alemania por ser de origen judío. Entre 1938 y 1940 fue Director de Investigación del *Institut de Biologie Physico-Chimique* de París. En junio de 1940, cuando los nazis invadieron Fran-



Figura 1. Otto Fritz Meyerhof (1884-1951)

cia, fue aceptado en la Facultad de Medicina de Toulouse, pero salir del país era prioritario. A través de España y Portugal, en octubre de 1940 pudo trasladarse a Estados Unidos, donde la Universidad de Pensilvania y la Fundación Rockefeller le habían creado el puesto de Profesor Investigador de Química Fisiológica.

De los muchos logros de Meyerhof, quizás el más importante fue el estudio del proceso químico que tiene lugar en la oxidación de la glucosa presente en el organismo y en la liberación de energía que se desprende en toda contracción muscular. Comprobó que, si la contracción muscular se produce en presencia de oxígeno, la glucosa se convierte en ácido láctico y que una parte de éste se oxida y da lugar a anhídrido carbónico y agua, con abundante liberación de energía en ese proceso. Además, apreció que una parte de esa energía es la que se gasta en el trabajo muscular y, la otra, es la que se consume en la regeneración de la glucosa a partir del ácido láctico no transformado. Por su descubrimiento de la existencia de una relación fija entre el consumo de oxígeno y el metabolismo del ácido láctico en el músculo, Meyerhof fue premiado con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina de 1922.

La elucidación de la vía glucolítica, el proceso por el cual la glucosa se convierte en piruvato y ATP, comenzó en 1860 cuando Louis Pasteur (1822-1895) observó que los microorganismos eran responsable de los procesos de fermentación. Varios años después, en 1897, Eduard Buchner (1860-1917) hizo el importante descubrimiento de que en los extractos libres de células se podía llevar a cabo la fermentación. La siguiente contribución notoria al tema fue la de Arthur Harden (1865-1940) y William John Young (1878-1942) que, en 1905, comprobaron que el fosfato inorgánico es necesario para la glucólisis. Así, después de recibir el Premio Nobel, en 1925, Meyerhof et al. fueron capaces de reconstruir *in vitro* los principales pasos de la complicada cadena de reacciones que conducen desde el glucógeno al ácido láctico. Su descubrimiento de que algunos compuestos fosforilados son ricos en energía supuso una revolución, no sólo de nuestros conceptos de la contracción muscular, sino de todo el significado del metabolismo celular.

Su laboratorio, tanto de Heilderberg como de Estados Unidos, atrajo a gran cantidad de discípulos denominados "Generación Meyerhof", entre los que podemos mencionar a Severo

Ochoa (1905-1993). Entre otros honores y distinciones, Meyerhof fue miembro extranjero de la *Harvey Society* y de la *Royal Society* de Londres y miembro de la *Academia Nacional de Ciencias* de los Estados Unidos.

Su principal trabajo científico se realizó durante su estancia en Heidelberg, pero su producción fue también amplia mientras estuvo en América, y en América también demostró que nunca había renunciado a su interés activo por la filosofía al presentar en la *Goethe Biennial Celebration of the Rudolf Virchow Society* en Nueva York una evaluación profunda y crítica de las ideas científicas de Goethe. Su interés por la pintura fue muy estimulado por su esposa Hedwig Schallenberg, ella misma pintora, con quien se casó en 1914. De este matrimonio nacieron tres hijos. En 1944 sufrió un infarto y, en 1951, padeció otro, que acabó con su vida.

Archibald Vivian Hill nació en Bristol el 26 de septiembre de 1886 (figura 2). Su educación inicial tuvo lugar en *Blundell's School*, Tiverton. Más tarde, obtuvo becas para estudiar en el *Trinity College* de Cambridge donde aprendió matemáticas. Después de graduarse, su maestro Walter Morley Fletcher (1873-1933) lo instó a estudiar fisiología.



Figura 2. Archibald Vivian Hill (1886-1977)

Hill pasó el invierno de 1910-1911 en Alemania, trabajando entre otros con Bürker quien le enseñó la técnica de las observaciones miotérmicas y con Friedrich Paschen (1865-1947) que le inició en el uso del galvanómetro, que utilizó desde entonces para sus investigaciones. De 1911 a 1914, hasta el comienzo de la Primera Guerra Mundial, continuó su trabajo sobre la fisiología de la contracción muscular en Cambridge. Sin embargo, durante este período, también emprendió otros estudios sobre el impulso nervioso con Keith Lucas (1879-1916), sobre la hemoglobina con Joseph Barcroft (1872-1947) y sobre la calorimetría de animales.

En 1914 fue nombrado Profesor Universitario de Química Física en Cambridge. Durante la guerra trabajó como Director de la Sección Experimental Antiaérea.

En 1919 reanudó sus estudios sobre fisiología muscular y entró en estrecho contacto con Meyerhof en Kiel que, como se ha indicado, abordando el asunto desde un ángulo diferente, llegó a resultados muy similares a los suyos. Cooperaron ambos desde entonces, por contacto personal y por correspondencia.

En 1920, Hill fue nombrado profesor de fisiología de la Universidad de Manchester. Allí continuó su trabajo sobre la actividad muscular y comenzó a aplicar los resultados obtenidos sobre músculos aislados a la situación del ejercicio muscular en el hombre.

Su trabajo sobre la función muscular, especialmente la observación y la medición de los cambios térmicos asociados con la función muscular, se amplió más tarde a estudios similares sobre el mecanismo de los impulsos nerviosos. Utilizando instrumentos muy precisos pudo medir el calor desprendido en el trabajo muscular. Así, explicó que la división de la acción muscular en las fases de tensión y relajación sólo es aplicable a su estudio mecánico, pero que desde el punto de vista termodinámico el proceso es mucho más complejo y continúa más allá de la fase mecánica de la acción muscular, hasta restablecer la situación energética. Fue el descubridor del fenómeno por el que se producía calor como consecuencia del paso de los impulsos nerviosos. Sus investigaciones dieron

lugar a un crecimiento llamativo de conocimientos en el campo de la biofísica. Fue galardonado en 1922 con el Premio Nobel de Medicina por su labor de investigación sobre la termodinámica de los músculos.

En 1923, Hill sucedió a Ernest Henry Starling (1866-1927) en la cátedra *Brackenbury* de Fisiología del *University College* de Londres, puesto que mantuvo hasta su retiro en 1951. Desde 1926 fue miembro de la *Royal Society* y, desde 1935, secretario de la misma. Durante la Segunda Guerra Mundial, sirvió en muchas comisiones relacionadas con la defensa y la política científica. Fue miembro del Comité Asesor Científico del Gabinete de Guerra (1940-1946), presidente de la Sociedad de Defensa de la Investigación (1940-1951) y presidente del Comité Ejecutivo del Laboratorio Nacional de Física (1940-1945). Desde 1935 trabajó con Patrick Maynard Stuart Blackett (1897-1974) y Henry Thomas Tizard (1885-1959) en un grupo que dio lugar al nacimiento del radar. Recibió títulos honoríficos de muchas universidades, británicas y extranjeras. Fue condecorado con la Orden del Imperio Británico en 1918 y con la Medalla de la Libertad con Palma de Plata (EE.UU., 1947). Fue Caballero de la Legión de Honor (1950). Asimismo, participó en la función pública, como miembro del Parlamento durante el período 1940-1945, al representar a la Universidad de Cambridge en la Cámara de los Comunes como conservador independiente. En 1952 fue presidente de la Sociedad Británica para el Avance de la Ciencia.

Archibald Hill fue autor de muchos artículos científicos, conferencias y libros. Sus libros más conocidos fueron *Muscular activity* (1926), *Muscular movement in man* (1927), *Living machinery* (1927), *The ethical dilemma of science and other writings* (1960) y *Traits and trials in physiology* (1965). Se casó con Margaret Neville Keynes en 1913. Tuvieron dos hijos y dos hijas. Falleció el 3 de junio de 1977 en Cambridge, Reino Unido.

Epílogo

En 1922 se concedió, asimismo, el Premio Nobel de Física a Niels Bohr (1885-1962) y el de literatura, al español Jacinto Benavente (1866-1954).

Bibliografía

1. Raju TN. The Nobel chronicles. 1922: Archibald Vivian Hill (1886-1977), Otto Fritz Meyerhof (1884-1951). Lancet 1998; 352:1396
2. Shampo MA, Kyle RA. Otto Meyerhof--Nobel Prize for studies of muscle metabolism. Mayo Clin Proc 1999; 74:67
3. Kresge N, Simoni RD, Hill RL. Otto Fritz Meyerhof and the elucidation of the glycolytic pathway. J Biol Chem 2005; 280:e3
4. Fresquet JL. Otto Meyerhoff (1884-1951), 2009. Disponible en: <https://www.historiadelamedicina.org/meyerhof.html>
5. Archibald V. Hill. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1922. Disponible en: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1922/hill/facts/>

