

INVESTIGACIONES RECIENTES SOBRE EL DINAMISMO QUÍMICO DE LA CONTRACCIÓN MUSCULAR (1)

por el doctor

OTTO MEYERHOFF

Director del Kaiser Wilhelm Institut de Heidelberg

Las investigaciones sobre los cambios energéticos que tienen lugar durante la contracción muscular, tienen su punto de partida, como se sabe, en el trabajo de la Escuela de Cambridge, en la demostración por FLETCHER y HOPKINS de que en un músculo estimulado anaerómicamente, se acumula ácido láctico, y que dicho ácido desaparece en presencia de oxígeno. Origen de estas investigaciones es también el hecho, descubierto por HILL, de que durante la contracción se produce una determinada cantidad de calor, que se distribuye en dos fases. La producción de calor en la primera fase, «calor inicial», es independiente de la presencia de oxígeno y coincide con la contracción del músculo, mientras que en la segunda, «calor retrasado», (*delayed heat* de los autores ingleses), depende de la presencia de aquel gas, y el calor se desprende sólo al cabo de algunos minutos de haber cesado la contracción. La cantidad de calor desprendida durante cada una de ambas fases, viene a ser aproximadamente de igual magnitud. Estos hechos han sido explicados por mí del siguiente modo.

Durante la contracción se produce ácido láctico a expensas del glucógeno existente en el músculo, dando lugar a la liberación de 280 calorías por gramo de ácido láctico formado, media de un gran número de experimentos. Durante la fase de restitución oxidativa desaparece el ácido láctico. Este hecho no se debe a que dicho ácido sea totalmente oxidado, sino que una parte del mismo, generalmente las cuatro quintas partes, se resintetiza formando de nuevo glucógeno, mientras que el remanente, una quinta parte, es oxidado. Para el resultado final sería exactamente lo mismo que considerásemos que la totalidad del ácido láctico es reconvertida en glucógeno, mientras que en vez de ácido láctico es una parte equivalente de hidrato de carbono la que experimenta la oxidación. Es preferible, por tanto, referirse, hablando en términos generales, a la relación de ácido láctico desaparecido al equivalente de ácido láctico oxidado y denominar a este cociente «cociente de oxidación». Si se halla, por consiguiente, por medio de determinaciones químicas y manométricas, que la cantidad de oxígeno consumida por el músculo durante la fase de restitución sólo alcanza a oxidar una quinta parte de la cantidad total de ácido láctico desaparecida, mientras que los hidratos de carbono aumentan en cantidad igual al resto

de ácido láctico, cuya desaparición no puede explicarse por oxidación, el cociente de oxidación será exactamente cinco ($5/1=5$). Lo que sucede durante la fase de restitución oxidativa es exactamente el proceso inverso del que tiene lugar durante la fase de trabajo, con la excepción de que se oxida una cierta cantidad de hidrato de carbono. El cálculo de la cantidad de calor producida, basado sobre los hechos que acaban de mencionarse, demuestra que la aparición de un gramo de ácido láctico corresponde al recambio total de un quinto de gramo de glucógeno. Según las determinaciones realizadas en nuestro laboratorio y teniendo en cuenta el calor de solución, el calor desprendido por la combustión del glucógeno referido a un gramo de glucógeno-hidrato ($C_6H_{10}O_5 \cdot H_2O$) asciende a 3.782 calorías; la quinta parte de esta cantidad son, por tanto, 757 calorías. Si se desprenden ahora en la fase de trabajo 385 calorías, las 372 calorías restantes deben producirse durante la fase de restitución oxidativa. Según esto, la cantidad de calor producida durante el trabajo anaeróbio, debe guardar con la producida durante la restitución oxidativa, una relación de uno es a uno.

Si la fase de trabajo corresponde al calor inicial y por otra parte la fase de restitución al calor retrasado, las determinaciones químicas conducen exactamente a la relación del calor retrasado al inicial, descubierta por HILL. Antes de entrar en más detalles, me parece conveniente señalar el hecho de que el cociente de oxidación representa una característica de una significación más general en el metabolismo muscular, que no está en modo alguno limitada al proceso de restitución después de la producción de trabajo.

En el músculo en reposo y en ausencia de oxígeno, se forma ácido láctico de una manera continua, mientras que en presencia de oxígeno no se acumula dicho ácido. La cantidad de ácido láctico formado en anaerobiosis durante una hora es, sin embargo, tres o cuatro veces mayor de la que podría ser oxidada por el oxígeno que el músculo consume en aerobiosis a la misma temperatura. Es evidente, por lo tanto, que también en estas condiciones se verifica una reacción de tipo cíclico. El metabolismo del

(1) Conferencia dada en la Facultad de Medicina de Barcelona.

músculo en reposo da lugar por cada molécula de hidrato de carbono oxidado, a la formación de tres a cuatro moléculas de ácido láctico que son continuamente reconvertidas en glucógeno por la respiración, mientras que un equivalente de ácido láctico es oxidado. De un modo análogo, el ácido láctico acumulado durante el reposo en anaerobiosis, desaparece después en presencia de oxígeno según el mismo cociente de oxidación. Entre un gran número de casos en los que puede demostrarse dicho cociente, señalaré uno de interés especial por la luz que arroja sobre el mecanismo del proceso de restitución. Si se suspende un músculo aislado en solución de Ringer, saturada de oxígeno, a la que se ha añadido lactato sódico, aumenta la respiración del mismo hasta alcanzar un nivel, varias veces superior al normal. Al mismo tiempo desaparece de la solución una cantidad de lactato cinco veces mayor de la que podría ser oxidada por el oxígeno consumido; el lactato cuya desaparición no puede explicarse por oxidación, es sintetizado en forma de hidrato de carbono. Por la adición de lactato se establece por tanto un proceso estrechamente análogo al proceso normal de restitución, de donde podemos sacar la conclusión, de que hasta cuando el músculo trabaja es el lactation el que aumenta los procesos oxidativos que a su vez se encargan de eliminar el ácido láctico, resintetizándole. La relación existente entre el aumento de las oxidaciones y el consumo de lactato, se pone especialmente de manifiesto si en vez de emplear el lactato que normalmente existe en el organismo animal, se utiliza su antípoda óptico. En este caso el aumento de la respiración, así como el consumo de lactato, son sumamente pequeños.

Durante los últimos años ha sido posible confirmar de un modo más exacto la relación existente entre los cocientes de oxidación determinados por los experimentos calorimétricos y químicos de nuestro laboratorio, y por las investigaciones miotérmicas de HARTREE y HILL.

Se ha hecho a nuestros experimentos la objeción de que los resultados de HILL y HARTREE se han obtenido durante una simple contracción de músculos suspendidos en oxígeno, mientras que en las determinaciones químicas llevadas a cabo por mí, los músculos se fatigaban anaeróticamente por medio de una larga serie de excitaciones seguidas de un período de reposo en oxígeno, de respiración aumentada, mantenida por muchas horas. Ambos métodos han sido, sin embargo, susceptibles de un grado tal de modificación, que el cociente de oxidación del ácido láctico y la relación entre los calores retardado e inicial, han podido ser determinados en condiciones exactamente idénticas.

Para este objeto he determinado primero la relación existente entre la tensión isométrica y la formación de ácido en condiciones anaeróbicas. Si la formación anaerobia de ácido láctico a partir de hidrato de carbono, representa la reacción primaria que suministra la energía para la producción de trabajo, se concibe que la relación entre el desarro-

llo de tensión y la formación de ácido láctico sea aproximadamente constante para una serie de contracciones de la misma clase de músculo. Si se refiere la tensión a la unidad de longitud del músculo, se obtiene una expresión de la siguiente forma:

$$Km (L) = \frac{\text{Suma de tensiones parciales en gr.} \times \text{longitud del músculo en cm.}}{\text{gramos de ácido láctico producido}}$$

Esta expresión a la que denomino «coeficiente isométrico del ácido láctico» es, con excepción de un grado elevado de fatiga, bastante constante e independiente, además, de la temperatura. Es igualmente posible hacer contraerse al músculo en una atmósfera de oxígeno, determinando la tensión isométrica desarrollada y el consumo de aquel gas; de esta manera puede determinarse el «coeficiente isométrico del oxígeno». Si en un músculo trabajando en nitrógeno determinamos la relación entre la tensión desarrollada y el ácido láctico producido y la comparamos con la relación entre la tensión y el oxígeno consumido en el músculo simétrico, en una atmósfera de este último gas y en condiciones por lo demás idénticas, (determinando en ese músculo al final el ácido láctico, por si el acceso de oxígeno fuese insuficiente), la relación entre el exceso de producción anaeróbica de ácido láctico y el consumo de oxígeno, reducidas ambas a la misma cantidad de tensión, permitirá calcular el cociente de oxidación.

De este modo obtenemos:

$$\frac{Km (O_2)}{Km (L)} = \frac{\text{g de ácido láctico}}{\text{g de oxígeno}} = \text{cociente oxidación} \frac{0,90}{0,96}$$

porque 0,96 gramos de oxígeno pueden oxidar 0,90 gramos de ácido láctico. De este modo puede determinarse el cociente de oxidación para pequeños grados de fatiga.

El resultado medio de nuestros experimentos arroja una cifra de 4,7. En experimentos comparativos con los nuestros ha determinado HILL la producción de calor por un músculo en una serie de contracciones simples en atmósferas de oxígeno o nitrógeno. Por un cálculo análogo al que acabamos de mencionar, es posible determinar el cociente de oxidación correspondiente a estos experimentos de HILL. Este autor ha obtenido un cociente de oxidación de 4,8 que se corresponde exactamente con el de 4,7 determinado de un modo análogo por métodos químicos.

Mientras que la identidad de estos resultados conduce a la conclusión de que el esquema propuesto por mí suministra, en sus características esenciales, una interpretación correcta de la conexión existente entre los datos obtenidos por los experimentos miotérmicos de HILL y el recambio del ácido láctico, no debe dejar de mencionarse el hecho de que aportaciones más recientes nos obligan a modificar algunos importantes detalles. Ante todo debo decir que dichas aportaciones nos hacen abandonar la idea de que el ácido mismo desempeñe un papel en el mecanismo de la contracción, idea que aunque nunca hemos considerado como una conclusión forzosa de la termodinámica de la contracción, ha sido, sin embargo, muy de nuestro agrado. Si sobre la base de consideraciones puramente termodi-

námicas tratamos de alcanzar una representación más definida de los procesos físicos y químicos que tienen lugar en el músculo en actividad y que están en íntima relación con los cambios térmicos y mecánicos que pueden en cualquier momento determinarse, nos moveremos en un terreno completamente hipotético. Me agradecería, sin embargo, plantear este problema ante ustedes porque me permite discutir algunos fenómenos de interés, aun cuando la parte que éstos tomen en el mecanismo de la contracción, no esté completamente explicada.

Las primeras dificultades se encuentran al tratar de explicar las 380 calorías desprendidas por cada gramo de ácido láctico que se forma en el músculo, el llamado cociente calórico. La diferencia entre el calor de combustión del glucógeno y el ácido láctico en solución acuosa, productos inicial y final de la transformación química, que se verifica en el músculo, asciende sólo a 180 calorías. En realidad esta cantidad ha sido determinada para el desdoblamiento del glucógeno en ácido láctico, cuando este proceso se lleva a cabo en soluciones por el fermento formador de ácido láctico aislado del músculo. En el músculo, una parte del ácido láctico es neutralizada por las proteínas del mismo, según la ecuación siguiente:



Por este mecanismo se liberaría un máximo de 140 calorías por cada gramo de ácido láctico neutralizado de este modo. Una parte del ácido láctico es neutralizada, sin embargo, por el fosfato y el bicarbonato existentes en el músculo, con menos calor de neutralización por lo que la cantidad total de calor liberada, éste no ascendería a más de 100 calorías. La existencia de estas reacciones de desionización puede demostrarse haciendo penetrar en el músculo ácidos diversos, por ejemplo, ácido valeriánico. Por medio de este método se observa la liberación de unas 10.000 calorías por molécula-gramo de ácido. Podemos, por tanto, calcular que la neutralización de un gramo de ácido láctico por las proteínas del músculo, suministra alrededor de 100 calorías, que añadidas a las 180 liberadas por el desdoblamiento del glucógeno, explicarían la producción de 280 calorías. El origen de las 100 calorías restantes está por explicar.

De hecho existe otra reacción que tiene lugar en el músculo como resultado de la actividad anaeróbica del mismo, reacción que da lugar «in vitro» a la liberación de una cantidad de calor aproximadamente igual a aquélla cuyo origen no hemos podido anteriormente explicar. Esta reacción es completamente independiente del metabolismo de los hidratos de carbono. Aun cuando todavía es objeto de discusión si esta cantidad de calor se libra en toda su extensión en el músculo en condiciones normales o no, no puedo prescindir de estudiar dicha reacción más de cerca, pues su estudio nos proporcionará detalles de sumo interés. A principios del año

1927 dió a conocer el doctor EGGLETON, de Londres, el hecho descubierto por él, de que la mayor parte del fosfato inorgánico de un músculo en estado de reposo, se encuentra en forma de un compuesto inestable al que dió el nombre de «fosfágeno». Este compuesto se desdobra durante la actividad muscular, mientras que, durante la fase de restitución en oxígeno, se resintetiza. FISKE y SUBBAROW demostraron que este compuesto está constituido por

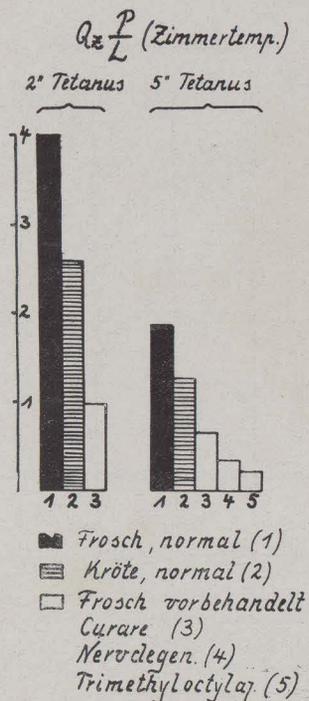


Fig. 1

Cocientes $\frac{P}{L}$ para músculos tetanizados en diversas condiciones experimentales. La figura de la izquierda representa los valores de dichos cocientes para un tétanos de 2 segundos de duración. La de la derecha para uno de 5 segundos. El valor de los cocientes está expresado por las cifras de la ordenada.

■ Rana normal (1). ▨ Sapo normal. (2).
 □ Rana después de: curarización (3); Degeneración nerviosa (4), Intoxicación con yoduro de trimetil-octil-amonio. (5).

creatina y fosfato. Con la colaboración de los doctores LOHMANN, NAKMA, und SOHN, y ulteriores con la de LIPMANN y LUNDGAARD, he investigado detalladamente el comportamiento de esta sustancia, tanto en lo referente a sus propiedades químicas como en lo relativo a sus propiedades fisiológicas. El desdoblamiento del fosfágeno se halla indudablemente en relación con la actividad muscular, pero no existe proporcionalidad entre dicho desdoblamiento y la tensión isométrica desarrollada por el músculo, como es el caso con la formación del ácido láctico. Para diferentes tipos de actividad muscular y en diversas condiciones, es posible comparar la cantidad de ácido fosfórico liberada por desdoblamiento del fosfágeno, con la produc-

ción de ácido láctico, resultando en la determinación de un coeficiente:

$$Q P = \frac{\text{moléculas de ácido fosfórico liberado}}{\text{moléculas de ácido láctico.}}$$

En el curso de la fatiga anaerobia este cociente disminuye rápidamente, desde un valor inicial de 3 a 4 hasta muy por debajo, de 1 y aun práctica-

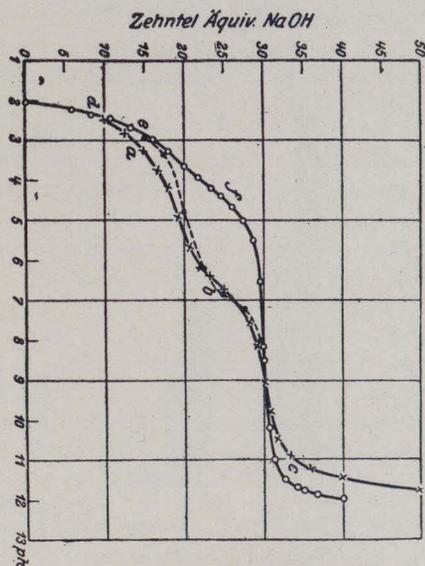


Fig. 2

Curvas de electrotitulación a diferentes pH del ácido creatinofosfórico -o-o-o-o- y de la mezcla de los productos de su desdoblamiento -x-x-x-. La abscisa representa los valores del pH. La ordenada décimas de equivalente NaOH. Puede verse como para un pH. 6, el desdoblamiento del ácido creatino-fosfórico da lugar aproximadamente a la liberación de un equivalente básico

mente hasta 0; es decir, en este punto casi no se desdobra más fosfágeno, mientras que la producción de ácido láctico conserva, más o menos, su relación con la tensión desarrollada por el músculo. Además puede dicho cociente ser influenciado, muy desde un principio, por factores diversos. Por ejemplo, tiene un valor bajo desde un comienzo en los músculos curarizados y después de la degeneración de los nervios. Si la curarización se practica empleando bases amónicas cuaternarias, el valor alcanzado por el cociente puede llegar a ser extraordinariamente bajo, en este caso el desdoblamiento del fosfágeno puede disminuir hasta 1/8 del normal sin que haya ningún cambio en la producción del ácido láctico (Fig. 1).

Se observó que en estos casos la cantidad de fosfágeno descompuesto estaba esencialmente en relación con la velocidad del proceso de excitación, velocidad que según el fisiólogo francés LAPICQUE, se determina por medio de la llamada «cronaxia». No creo necesario entrar ahora en detalles acerca de la cronaxia, que, como se sabe, se determina

en cualquier órgano excitable midiendo la duración y la intensidad del estímulo mínimo efectivo y da una indicación de la rapidez de la respuesta muscular. LAPICQUE cree que la curarización prolonga la cronaxia del músculo, es decir, disminuye la velocidad de excitación mientras que el proceso de excitación en el nervio permanece inafectado. Se sabe además, desde hace tiempo, que al degenerar los nervios, disminuye la velocidad del proceso de excitación en el músculo, dando lugar como resultado a la llamada «reacción de degeneración». La teoría de LAPICQUE ha sido de gran utilidad en nuestros experimentos y ha permitido la comprensión de muchos fenómenos que no habrían podido esclarecerse de otro modo. Se ha hallado ahora que la descomposición del ácido creatinofosfórico, corre paralela con la velocidad de excitación y no sólo en músculos curarizados o después de la degeneración de sus nervios, sino también en los normales. Por ejemplo, a 8 grados, tanto el desdoblamiento del fosfágeno como la rapidez de la excitación, tienen un valor que es aproximadamente la mitad del que se observa a 24 grados; lo mismo sucede si se comparan los músculos de contracción lenta del sapo con los de la rana, de contracción rápida. De este modo tenemos además, una explicación para la disminución del desdoblamiento del fosfágeno por la influencia de la fatiga, pues en este caso también disminuye la velocidad de excitación.

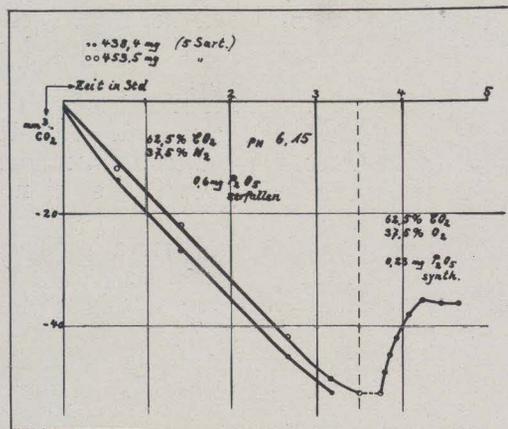


Fig. 3

Absorción de CO₂ por el músculo en reposo a diferentes pH. Los músculos se hallan en una atmósfera que contiene proporciones variables de CO₂ y N₂. La ordenada representa mm³ de CO₂ absorbidos por gramo de músculo. La abscisa el tiempo en horas. En el cuadro inferior de la izquierda están indicados los porcentajes de CO₂ y los pH. correspondientes a las diferentes curvas.

La gran disminución en el desdoblamiento del ácido creatinofosfórico que se nota muy bien en el caso del yoduro de trimetil-octil-amonio, corresponde a una disminución igualmente intensa de la velocidad de excitación, porque en este caso la cronaxia se hace 30 veces mayor. Estos hechos nos

conducen, por tanto, a la conclusión de que la magnitud de la descomposición anaeróbica del fosfágeno para una cierta cantidad del trabajo realizado por el músculo, corre paralela a la velocidad de excitación.

La descomposición del fosfágeno se ha determinado en estos casos por la disminución de la cantidad de aquél, existente en un músculo antes y después de la actividad. Una investigación más detallada del curso de dicha descomposición, demuestra, sin embargo, que hacia la mitad de un tétanos, la cantidad de fosfágeno descompuesto es mucho mayor que algunos segundos después de la relajación, puesto que en los primeros veinte segundos, se resintetiza anaerómicamente, durante esta fase, un tercio aproximadamente de la cantidad total descompuesta. Además la cantidad absoluta que experimenta restitución es casi la misma en los casos en que la descomposición total está considerablemente restringida. La consecuencia de esto es que durante una contracción simple, se descompone mucha mayor cantidad de fosfágeno de la que se determina al final de aquélla, y que para un grado avanzado de fatiga, la casi totalidad de la cantidad de fosfágeno desdoblada cada vez, es restituida anaerómicamente, un hecho que parece ser de gran importancia.

Como hemos mencionado ya, el desdoblamiento del ácido creatino-fosfórico va acompañado de un gran desprendimiento de calor. Por cada molécula-gramo de ácido fosfórico ($H_3 PO_4$) puesto en liber-

vivo, en relación con ciertas discrepancias existentes con las determinaciones miotérmicas de HILL. Experimentos llevados a cabo en mi laboratorio, ponen, sin embargo, de relieve, que la descomposición del ácido creatinofosfórico tiene lugar en el músculo exactamente igual que «in vitro», tanto desde un punto de vista químico como energético, y que dicha descomposición es de la mayor importancia para la contracción misma.

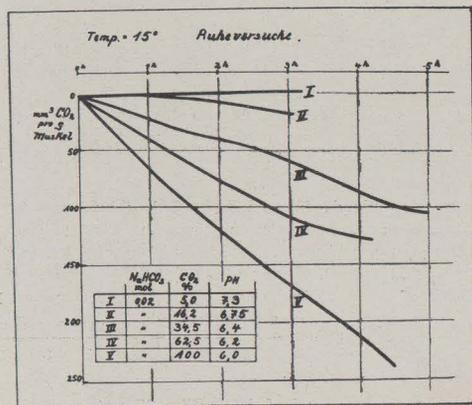


Fig. 4

Anaerobiosis y restitución oxidativa del fosfágeno en el músculo en reposo. Lo mismo que en la figura anterior hasta las 3 horas y media, en que uno de los grupos de músculos (curva superior) se lleva a una atmósfera conteniendo oxígeno. En este caso se ve como la resíntesis del fosfágeno da lugar a una eliminación de CO₂. En la fase anaeróbica la cantidad de fosfágeno desdoblado equivale a 0,6 mg. de P₂O₅. En la fase aeróbica la resíntesis de fosfágeno asciende a 0,23 mg. de P₂O₅.

dad, se desprenden unas 12.000 calorías, unas 120 por gramo. En 1927 sostuve yo la opinión de que este calor cubría aproximadamente el déficit en el cociente calórico a que anteriormente hemos hecho mención. Ulteriormente se originaron, sin embargo, dudas en cuanto a la realidad de la «descomposición» y «resíntesis» del fosfágeno en el músculo

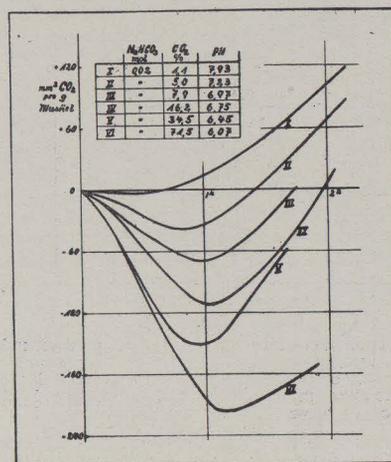


Fig. 5

Curvas de absorción y eliminación de CO₂ por el músculo durante la actividad en anaerobiosis. Los músculos se hallan en atmósferas conteniendo proporciones variables de CO₂ y N₂ y han sido excitados tres veces por minuto. La abscisa y la ordenada representan lo mismo que en las dos figuras anteriores. En el cuadro superior se indican los porcentajes de carbónico así como los pH correspondientes a cada una de las curvas.

En la primera serie de experimentos realizados con la colaboración del doctor LIPMANN, se ha puesto de manifiesto de un modo sorprendente, que tanto la descomposición como la resíntesis del fosfágeno en el músculo vivo, se realizan en la extensión en que ordinariamente se les había determinado por el análisis químico, puesto que dan lugar a los mismos cambios físico-químicos que «in vitro» (Figura 2). La descomposición del ácido creatinofosfórico en las proximidades del punto neutro, da lugar a la liberación de equivalentes básicos, porque se liberan al mismo tiempo el grupo guanídico de la creatina, fuertemente básico, y la tercera valencia del ácido fosfórico muy débilmente ácida. Para un pH 6, la diferencia de disociación es tan marcada, que por cada molécula hidrolizada se pone en libertad aproximadamente un equivalente básico. A un pH 7, sólo la tercera parte de un equivalente básico se pone en libertad, y a un pH 8, nada absolutamente. Esta liberación de base nos permite demostrar la hidrólisis del fosfágeno en un músculo vivo suspendido en una atmósfera que contenga CO₂ (ácido carbónico). En este caso, cuando se forman bases, el músculo toma ácido carbónico de la atmósfera en que se encuentra, mientras que si por otra parte, se forman ácidos, el músculo expelle ácido carbónico.

Tales cambios pueden seguirse determinando los cambios en la presión del gas carbónico en la atmósfera en que el músculo se halla suspendido. De este modo hemos hallado que de acuerdo con el desdoblamiento del ácido creatinofosfórico determinado químicamente, el músculo absorbe de hecho ácido carbónico, y esto sucede tanto más, cuanto más nos acerquemos a un pH 6, es decir, a una atmósfera pura de ácido carbónico. (A este pH se acelera

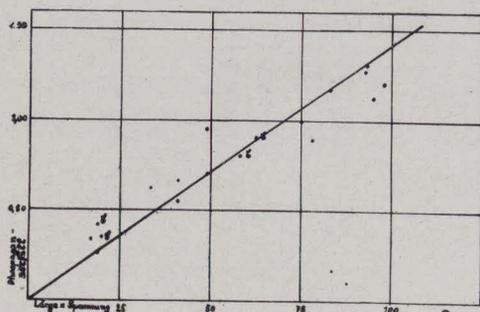


Fig. 6

Constancia del coeficiente isométrico del fosfágeno en músculos intoxicados con ácido monoyodacético. La abscisa representa los productos tensión \times longitud. La ordenada representa el desdoblamiento del fosfágeno expresado en gramos de PO_4H_3 por gramo de músculo. Los puntos señalados con *b* corresponden a músculos que han sido además curarizados.

además el desdoblamiento del ácido creatinofosfórico mientras que es dificultada la formación de ácido láctico). Si se determina el grado de alcalinización a partir de la absorción del ácido carbónico, por medio de la ecuación de Henderson-Hasselbach, se halla que el cambio del pH coincide aproximadamente con el desdoblamiento del ácido creatinofosfórico determinado por el análisis químico, descontando lo correspondiente al ácido láctico formado (Fig. 3, 4 y 5).

Como puede verse, se obtiene el peculiar resultado, de que a presiones elevadas de ácido carbónico, el músculo se hace más alcalino (tres contracciones por segundo) durante las primeras 100 a 200 contracciones. A presiones de carbónico más bajas, la reacción del músculo no cambia durante las primeras 100 a 150 contracciones y entonces se hace lentamente más ácido. De esto se desprende que el cambio del pH en el curso de la contracción no puede desempeñar un papel decisivo en el mecanismo de aquélla, mientras que la descomposición del ácido creatinofosfórico debe constituir un eslabón importante en la cadena de transformaciones energéticas que tienen lugar durante la contracción muscular.

Este último hecho se pone más distintamente de manifiesto en los experimentos llevados a cabo recientemente por LUNDSGAARD en mi laboratorio.

Estos últimos experimentos, quizá todavía más convincentes e interesantes que los primeros, conducen a las siguientes conclusiones:

Primera: Que la formación de ácido láctico durante la actividad es sólo un proceso indirecto y no una parte necesaria del mecanismo de la contracción.

Segunda: Que el desdoblamiento del ácido creatinofosfórico tiene tanta importancia como reacción liberadora de energía, como la formación de ácido láctico o aun más. En la comunicación preliminar hecha por el doctor LUNDSGAARD de sus experimentos de Copenhague, se demuestra que músculos intoxicados con ácido yodacético, pueden realizar una serie de contracciones sin dar lugar a formación de ácido láctico. En estas condiciones se desdobra sin embargo, la totalidad del fosfágeno, y, por cierto, con mucha mayor rapidez que en un músculo no intoxicado. El músculo entra finalmente en rigidez. De las investigaciones cuantitativas llevadas a cabo por el doctor LUNDSGAARD en mi laboratorio de Heidelberg, mencionaré algunos hechos que parecen bien establecidos.

En un grado de intoxicación adecuada, un músculo de rana que pese aproximadamente 1 gramo, puede, en condiciones estrictamente anaeróbicas, desarrollar alrededor de 30 kilos de tensión en una

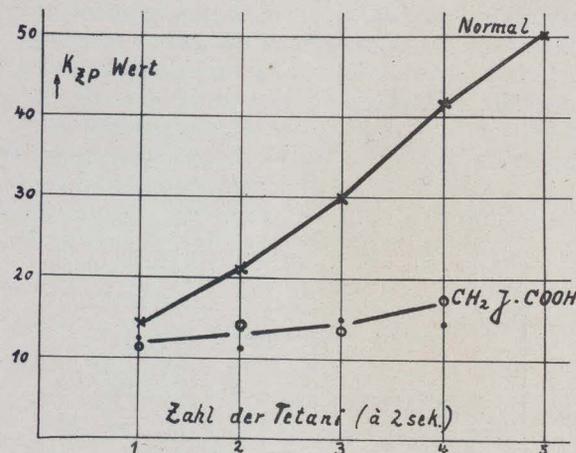


Fig. 7

Relación entre el grado de fatiga y el desdoblamiento del fosfágeno en músculos normales (curva superior) y en músculos intoxicados con ácido monoyodacético (curva inferior). Abscisa- número de tetanos (cada uno de 2 segundos de duración). Ordenada- Coeficiente isométrico de tiempo

$$\text{del } K_zP = \frac{\text{Tensión en gm. } \times \text{ longitud en cm. } \times \text{ por segundos de duración del tetanos.}}{\text{gm. de } \text{PO}_4\text{H}_3 \text{ liberados}}$$

serie de contracciones simples, es decir una cuarta parte, aproximadamente, de la que desarrollaría en condiciones normales. En estas condiciones no se forma ácido láctico, mientras que el ácido creatinofosfórico se desdobra en cantidad exactamente proporcional al trabajo realizado. Cuando todo el fosfágeno se ha descompuesto, el músculo entra en rigidez. Tomada en total, la cantidad de fosfato inorgánico no aumenta, sino que el que quedaría libre por la descomposición del fosfágeno, es esterificado principalmente en forma de ácido hexosodifosfórico del tipo de Harden-Young. La energía del desdoblamiento del fosfágeno es, de hecho, exactamente suficiente para explicar el trabajo realizado por el músculo, pues por unidad de tensión se descomponen 3 o 4 moléculas gramo más de fosfágeno de las

que se producirían de ácido láctico en condiciones normales. La constancia aproximada del coeficiente isométrico del fosfágeno en estos músculos y la coincidencia con el valor determinado a partir del calor de desdoblamiento del mismo, pueden verse en la proyección de la Fig. 6.

La proyección de la Fig. 7 representa la tensión desarrollada en una serie de tétanos por unidad de fosfágeno desdoblado; la curva 1, en el músculo normal; la curva 2, en el músculo intoxicado por el ácido yodacético. Mientras que, en el primer caso, la tensión desarrollada por unidad de fosfágeno desdoblado aumenta grandemente con el número de tétanos, la relación entre tensión y desdoblamiento, en el músculo tratado con ácido yodacético, permanece constante, y esto tanto en el caso de que el músculo conserve su relación con las terminaciones nerviosas, como en el del músculo curarizado Fig. 7.

No puedo entrar en detalles acerca de las conclusiones que pueden sacarse de estos experimentos y todavía puede preguntarse, si en los músculos normales la descomposición del fosfágeno y la formación de ácido láctico deben ser considerados como dos procesos energéticos completamente separados o si, como yo me inclino más bien a creer, la formación de ácido láctico en el músculo normal suministra la energía para una continua resíntesis del fosfágeno en el momento de la contracción. Los experimentos de LUNSDGAARD demuestran, en realidad, que en el músculo intoxicado no existen signos de resíntesis anaerobia y que la cantidad de trabajo anaerobio realizado está inequívocamente determinada por la cantidad de ácido creatinofosfórico descompuesto.

Los resultados de estos experimentos nos ponen en guardia contra el apresuramiento de utilizar en seguida los procesos químicos que conocemos para construir una teoría de la contracción muscular. Por otra parte nos consuelan de tener que abandonar la idea del ácido láctico como agente efectivo del acortamiento del músculo. Estos experimentos demuestran realmente que el número de moléculas liberadas durante la contracción, es mucho mayor de lo que hasta el presente se creía, y todas las teorías conocidas de la contracción muscular fallaban por el hecho de que el número de moléculas de ácido láctico formadas, era demasiado pequeño para explicar la magnitud real de la fuerza muscular desarrollada.

Si nosotros pudiésemos explicar la totalidad de los mecanismos químicos y físico-químicos que entran en juego durante la fase anaerobia de la actividad muscular, dilucidaríamos también al mismo tiempo la fase de restitución. Indudablemente esta última representa exactamente el proceso inverso de la primera, con la excepción de que se oxida, durante la restitución, una cierta cantidad de sustancia nutritiva. En el presente, las investigaciones relacionadas con el metabolismo del músculo, deben encaminarse principalmente a esclarecer las peculiares conexiones existentes entre los procesos

químicos y energéticos en la fase anaerobia. Es preciso que los conozcamos mucho mejor de lo que los conocemos actualmente, antes de que podamos emitir alguna opinión definida acerca del mecanismo de la contracción.

RÉSUMÉ

Les travaux de FLETCHNER et HOPKINS, démontrant que dans un muscle stimulé anaerobiquement il s'accumule de l'acide lactique qui disparaît ensuite en présence de l'oxigène, sont devenus déjà classiques. De même ceux de HILL sur «la chaleur initiale» et «la chaleur retardée» que j'explique par la synthétisation en glucogène des 4/5 parties de l'acide lactique tandis que le 1/5 restant s'oxyde.

Néanmoins, des investigations récentes nous obligent à modifier de chéma si simple. Il est, par exemple, un peu difficile d'expliquer le dégagement 380 calories pour chaque gramme d'acid lactique formé dans un muscle, surtout si l'on tient compte du fait que la différence entre les chaleurs de la combustion du glucogène et de l'acide lactique produits initial et final de la réaction est uniquement de 180 calories. Mais le fait est qu'il existe une autre réaction dans le muscle en anaerobiosis qui donne lieu «in vitro» à un dégagement de chaleur à peu près égal à celui que nous ne nous expliquons pas. En effet, EGGLETON a découvert l'existence d'un composé phosphagène (formé par l'union de créatine et de phosphate, comme l'ont démontré FISKE et SUBAROW) qui se double durant l'activité musculaire et se résynthétise pendant la phase oxydative de restitution. Avec mes collaborateurs, nous avons observé que cette décomposition marche parallèlement avec la rapidité d'excitation et que pour chaque gramme d'acide phosphorique (P04H3) mis en liberté il se dégagent 120 calories, qui sont, à peu près celle qu'il nous restent à expliquer. Finalement LUNSDGAARD a vu que le muscle intoxiqué par l'acid yodo-acétique ne réalise une série de contractions sans qu'il y ait formation d'acide lactique.

De tous ces faits on peut déduire la nécessité d'une étude plus complète de la phase anaerobique du procès, avant de pouvoir émettre une opinion définitive au sujet du mécanisme de la contraction.

SUMMARY

The vet classical works of FLETCHNER and HOPKINS, show that in a muscle stimulated by anaeroby, the lactic acid is accumulated deapearing afterwards in the presence of the oxigen. Even so, the works of HILL about the «initial warmth» and the «delayed warmth», what I explain by a synthetisation in the glucogen of the 4/5th parts of the lactic acid, meanwhile the remaining 1/5 is oxydated.

Nevertheless, recent investigations oblique us to modify this so simple cheme. So for instand it is somewhat difficult to explain the disengagement of 380 calories for each gramm of lactic acid formed in the muscle, if we take on account that the difference between the warmth of the combustion of the glucogen and that of the combustion of the lactic acid. initial and terminal productes of the reaction is only 180 calories. But the fact is that there exists an other reaction in a muscle with anaeroby producing «in vitro» a warmth approximately the same as that what we cannot explain. Effectively, EGGLETON has discovered the cristence of a posphagen composition (formed by the union of creatine) which is discomposed during the muscular activity and synthetises again during the oxidative phase of restitution. With may collaborators we have noted that this discomposition goes parellel wich the rapidity of the excitation and that for each gramm of phosphoric acid (P04H3) put in liberty 120 calories are formed, being these nearly those who remains unexplained. Ultimately LUNSDGAARD has observed that a muscle intoxicated by the yodo-acetic acid can perform a series of contractions without formation of lactic acid. From all these facts we may deduce the necessity of a more complete study of the anaerobic phase of the process, before we shall be able to give a difinitive opinion about the mechanism of the contraction.