

## Über die Bedeutung der Guanidinophosphorsäuren („Phosphagene“) für die Muskelfunktion.

VON O. MEYERHOF, Berlin-Dahlem.

(Aus dem Kaiser Wilhelm-Institut für Biologie.)

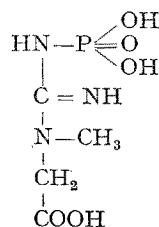
Durch viele Tatsachen ist es sichergestellt, daß die anaerobe Spaltung des Kohlehydrats in Milchsäure und der Umsatz der letzteren mit dem Muskelprotein den Hauptteil der Energie liefert, die unmittelbar zur Arbeitsleistung dient, während die Energie der Sauerstoffatmung die Beseitigung der Milchsäure durch Rückverwandlung in Kohlehydrat und die damit verbundene Restitution des Alkaliproteins im Muskel bewirkt. In den letzten Jahren ist nun ein anderer mit der Muskeltätigkeit verknüpfter Spaltungsumsatz bekannt geworden, der sich durch seinen Umfang mit dem Kohlehydratumsatz vergleichen läßt und von dem gezeigt werden soll, daß er mit einer charakteristischen Eigenschaft des Kontraktionsvorganges in fester Beziehung steht. Daß zwischen dem Muskel vom Nerven aus zufließenden (oder bei künstlicher Reizung auch direkt einwirkenden) Erregungsvorgang und die chemische Energieproduktion noch ein anderer chemischer Vorgang eingeschaltet ist, mußte übersehen werden, solange man die im Muskel sich umsetzenden Substanzen nur mit stark wirkenden Reagenzien zu fassen und zu isolieren pflegte. Denn die hier in Betracht kommenden Stoffe werden schon durch ganz verdünnte Säuren, wie man sie zur Enteiweißung von Gewebsauszügen verwendet, in kürzester Zeit in der Kälte aufgespalten.

Der fragliche chemische Vorgang ist an das Kreatin geknüpft, dessen regelmäßiges Vorkommen in den quergestreiften Muskeln der Wirbeltiere in hoher Konzentration (etwa 2% des Trockengewichts) lange bekannt ist, ohne daß ihm bisher eine Funktion zugewiesen werden konnte. FISKE und SUBBAROW (in Harvard Med. School) (1) entdeckten Anfang 1927, daß das Kreatin des Muskels sich in einer unbeständigen Verbindung mit Phosphat befindet, die es ihnen auch zu isolieren gelang. Diese Verbindung zerfällt bei der Muskelkontraktion und wird in der Erholung wieder aufgebaut. Kurz vorher beobachteten bereits EGGLETON und EGGLETON (2) in London dieses säurelabile Phosphat, das bei der Tätigkeit aufgespalten wird und nannten es „Phosphagen“.

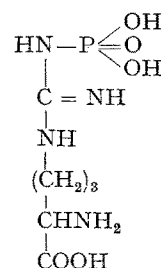
### I.

Es erschien erforderlich, das Verhalten und den Umsatz der Substanz mit quantitativen Methoden zu studieren, um ihre Beziehung zum Kohlehydratstoffwechsel und zur Tätigkeit des Muskels aufzuhellen. Wenn diesem Zerfall des „Phosphagens“ eine allgemeine Bedeutung für die Muskeltätigkeit

zukommen sollte, war zu verlangen, daß es in allen gleichartigen Muskeln nachweisbar wäre. Nun fehlt das Kreatin in Muskeln der Wirbellosen, und dementsprechend vermißten die englischen Autoren hier das Vorkommen des „Phosphagens“, fanden es andererseits in den willkürlichen Muskeln aller Klassen der Wirbeltiere auf. Es ließ sich nun zeigen, daß in der Tat bei den Wirbellosen ein vollständiger Ersatz für dieses Phosphagen vorhanden ist in Gestalt einer Verbindung, die an Stelle von Kreatin Arginin enthielt, und die bei der Kontraktion in ähnlicher Weise aufgespalten, bei der Erholung restituiert wird, wie das Wirbeltierphosphagen (3). Ihre Instabilität in Säuren weicht zwar in verschiedener Richtung von der des Wirbeltierphosphagens ab, ist aber im Mittel von ähnlicher Größenordnung. Die Isolierung und chemische Untersuchung beider Substanzen ergab, daß es sich um einmolekulare Verbindungen handelt, in denen die Phosphorsäure mit einem  $\text{NH}_2$  der Guanidgruppe esterartig verknüpft ist, also um Guanidinophosphorsäuren (3).



Kreatinphosphorsäure.



Argininphosphorsäure.

Die Argininphosphorsäure wurde in größerer Menge aus Krebsmuskeln isoliert, wo ihr Gehalt mit dem der Kreatinphosphorsäure im Wirbeltiermuskel nahezu übereinstimmt; nämlich etwa  $\frac{3}{4}$  des „scheinbaren“ anorganischen Phosphats im ruhenden Muskel finden sich hier wie dort in lockerer Bindung mit der Guanidgruppe, nur ein Viertel ist freies Phosphat.

Eine nähere Durchforschung des Wirbellosenreichs zeigte, daß in den verschiedenen Tierkreisen Argininphosphorsäure vorkommt (4). Nun sind quergestreifte Muskeln bei Wirbellosen selten; typische quergestreifte Muskeln besitzt z. B. die Pectenmuschel; in anderen Tierkreisen, bei den Würmern (Sipunculus) und Echinodermen (Holothurien) enthielten dagegen auch bestimmte glatte Muskeln Argininphosphorsäure und stets in etwa der gleichen Menge von 70–80% des direkt

zu bestimmenden Phosphats, in allen Fällen Muskeln, die in ihrer Funktion den quergestreiften Muskeln der Wirbeltiere ähneln. Jede Art von Phosphagen fehlt dagegen den Tonusmuskeln, den Haltemuskeln der Muscheln, den Ringmuskeln der Holothurien usw. Der Acranier Amphioxus, der als eine Vorstufe der Wirbeltiere aufgefaßt wird, enthält dagegen Kreatinphosphorsäure, keine Argininphosphorsäure. Es liegt hier also eine für die vergleichende Physiologie sehr interessante „chemische Mutation“ vor, wie man aus dem Vergleich der beiden Formeln ersieht und wenn man berücksichtigt, daß das Arginin ein allgemeiner, auch bei den Wirbeltieren vorkommender Eiweißbaustein ist, das Kreatin aber eine singuläre, zur Hauptsache nur in der Muskulatur vorkommende Substanz ist. Im übrigen fiel schon beim Zerfall der Argininphosphorsäure in den verschiedenen Muskeln auf, daß dieser Zerfall sehr verschieden leicht vor sich ging. Bei den rasch reagierenden Pectenmuskeln war nach kurzer Reizung alles zerfallen, länger dauerte es in der Krebschere, und in den sich langsam verkürzenden glatten Muskeln der Holothurien und des Sipunculus wurde selbst nach stundenlanger Tätigkeit des Muskels nur etwa die Hälfte zum Zerfall gebracht.

2.

Zum genaueren quantitativen Studium des Zerfalls und der Restitution des Phosphagens eignet sich jedoch nur der Umsatz der Kreatinphosphorsäure im Froschmuskel. Die genannten englischen und amerikanischen Autoren hatten nur einen Wiederaufbau der bei der Tätigkeit zerfallenen Verbindung in der oxydativen Erholung des Muskels beobachtet. Das genaue Studium des Zerfallvorganges lehrte jedoch, daß es auch bereits eine anaerobe Synthese des Phosphagens gibt, die sich unmittelbar an den Erschlaffungsvorgang anschließt (5, 6).

Von der bei einer 5 Sekunden langen Dauerkontraktion zerfallenden Menge werden etwa 30% anaerob in den folgenden 30 Sekunden restituiert, der Rest erst in Sauerstoff. Die Kurve dieser anaeroben Resynthese ist nach der Arbeit von D. NACHMANSON (6) in Fig. 1 wiedergegeben. Diese Resynthese spielt sich jedesmal bei den aufeinanderfolgenden Kontraktionen ab, so daß schließlich, solange der Muskel noch reaktionsfähig ist, zwar auf der Höhe der Kontraktion gar kein ungespaltenes Phosphagen mehr vorhanden ist, nach der Erschlaffung jedoch stets eine, wenn auch immer kleiner werdende Menge wieder erscheint.

Auch in anderer Richtung ist der Zusammenhang zwischen diesem Zerfallsvorgang und der Tätigkeit ein ganz anderer als der zwischen Kohlehydrat-spaltung und Muskelarbeit unter gleichen äußeren Bedingungen. Sowohl bei Einzelzuckungen wie bei Dauerkontraktionen (Tetani) ist die gebildete Milchsäure der vom Muskel entwickelten isometrischen Spannung bzw. beim Tetanus dem Produkt

aus Spannung mal Reizdauer proportional. Der Vergleich gilt nur für dieselbe Muskelart, wobei die Spannung noch mit der Länge des Muskels zu multiplizieren ist. Der isometrische Koeffizient der Milchsäure für Einzelzuckungen

$$K_m = \frac{\text{g-Spannung} \cdot \text{cm Muskellänge}}{\text{mg Milchsäure}}$$

und ebenso der Zeitkoeffizient für Dauerkontraktionen

$$K_z = \frac{\text{g-Spannung} \cdot \text{cm Muskellänge} \cdot \text{Sekunden}}{\text{mg Milchsäure}}$$

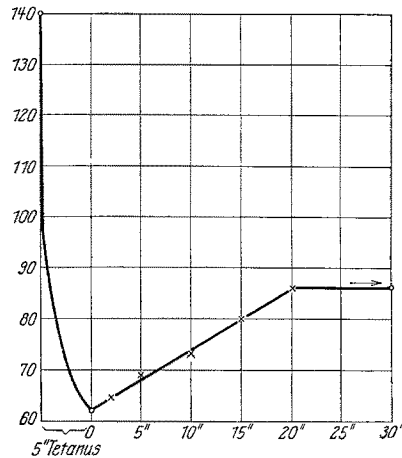


Fig. 1. Zerfall und anaerobe Resynthese der Kreatinphosphorsäure bei 5 Sekunden langem Tetanus. Ordinate: Kreatinphosphorsäure in mg % P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, Abszisse: Zeit in Sekunden.

sind konstant, ersterer für Gastrocnemien vom Frosch etwa  $140 \cdot 10^3$  unabhängig von der Temperatur, letzterer etwa  $60 \cdot 10^3$  (bei 20°). Ganz anders die isometrischen Koeffizienten des Phosphagenzerfalls; beziehen wir diese auf mg gebildete Phosphorsäure, so sollten, wenn äquimolekulare Mengen Milchsäure und Phosphat entstünden, die K-Werte ungefähr gleich, genauer im letzteren Fall 10% kleiner, sein. Bestimmt man nun unter verschiedenen Umständen diese Koeffizienten nicht für die Höhe der Kontraktion, sondern nur für den überschüssigen Zerfall, der nach der Erschlaffung des Muskels bestehen bleibt, so sind sie im Verlauf der anaeroben Ermüdung keineswegs konstant. Auf Fig. 2 ist der Gang der K<sub>z</sub>-Werte für mehrere

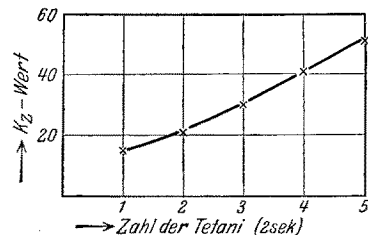


Fig. 2. Änderung des isometrischen Zeitkoeffizienten des Phosphagens (K<sub>z</sub>) mit der Zahl der Tetani (je zwei Sekunden).

aufeinanderfolgende Tetani von 2 Sekunden Dauer wiedergegeben, wobei die eingezeichneten  $K_z$ -Werte stets für die Gesamtzahl der jeweils ausgeführten Kontraktionen gelten. Könnte man den  $K_z$ -Wert allein für den 5. Tetanus im Vergleich zum ersten bestimmen, so würde der Anstieg noch viel größer sein. Ebenso ist auf Fig. 3 der Gang für Tetani verschiedener Dauer eingezeichnet. Im Prinzip gilt dasselbe für Einzelzuckungen. Auch hier entspricht der Zerfall zunächst etwa der zwei- bis dreifachen Milchsäuremenge und sinkt bei zunehmender Ermüdung weit unter das Äquivalentverhältnis herab.

3.

Auf die Bedeutung dieser Spaltung der Kreatinphosphorsäure fällt nun ein erstes Licht durch die Beobachtung, daß die Vergiftung des Muskels mit Curare, das die Erregbarkeit vom Nerven aus aufhebt, die direkte Erregbarkeit des Muskels aber nicht verändert, den Zerfall außerordentlich einschränkt, so daß gerade nach Aufhebung der indirekten Erregbarkeit die Abnahme des Phosphagens für eine 2–5 Sekunden lange Dauerkontraktion nur noch ein Drittel soviel beträgt, als ohne Vergiftung. Jetzt bleibt bei fortschreitender Ermüdung der  $K_z$ -Wert viel besser konstant (s. Fig. 3, Kurve II).

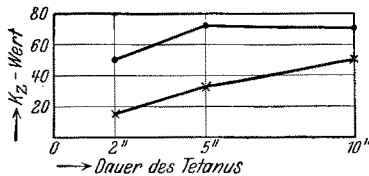


Fig. 3. Gang der  $K_z$ -Werte mit der Dauer des Tetanus. Kurve I:  $\times$ — $\times$  Verlauf im normalen Muskel. Kurve II:  $\bullet$ — $\bullet$  Verlauf im curaresierten Muskel.

Genau so, ja zum Teil noch stärker, wirken andere curaresierende Substanzen, vor allem die quaternären Ammoniumsalze, von denen wir verschiedene untersuchten (7). Wegen seines für die Kontraktibilität des Muskels indifferenten Verhaltens eignet sich besonders gut Trimethyloctylammoniumjodid. Spritzt man die Lösung dem Tier in den Lymphsack und entnimmt den Muskel unmittelbar nach Erlöschen der indirekten Erregbarkeit, so ist der Zerfall bereits bedeutend eingeschränkt, wartet man nach eingetretener Lähmung noch 1–2 Stunden länger bis zum Versuch, so ist besonders bei hohen Dosen die Einschränkung des Zerfalls bei der Reizung noch größer, so daß bei gleicher Spannungsleistung und Milchsäurebildung nunmehr höchstens ein Zehntel soviel zerfällt als normal. Auch hier bedeutet „Zerfall“ die Differenz des Gehaltes vor und nach der Tätigkeit, jedoch auch jetzt bei den verschiedenen Arten der Curaresierung, ist stets während der Kontraktion bedeutend mehr Kreatinphosphorsäure gespalten, so daß der Betrag der Resynthese nahezu ebensogroß geblieben ist. Bei den curaresierten Muskeln wird aber die zerfallene Menge nach der Erschlaffung fast

vollständig wieder resynthetisiert. Während beim normalen Muskel der Zerfall bei aufeinanderfolgenden Tetani enorm absinkt, ist hier eher das Umgekehrte der Fall. Der isometrische Koeffizient für einen 2–5 Sekunden langen Tetanus  $K_z$  ist jetzt statt  $20 \cdot 10^3$  etwa  $200 \cdot 10^3$  und wird bei fortschreitender Ermüdung eher kleiner als größer.

Zunächst scheint es, daß die Aufhebung der indirekten Erregbarkeit selbst für die Einschränkung des Phosphagenzerfalls verantwortlich zu machen ist, und die folgenden Versuche könnten diese Deutung unterstützen. Im allgemeinen lassen sich die Muskelfasern nicht „direkt“ reizen, ohne gleichzeitig die an sie herantretenden Nervenendigungen mit zu erregen, und da diese erregbarer sind, ist also die direkte Reizung in Wirklichkeit eine indirekte über die Nervenendigungen. Es ist daher nicht verwunderlich, daß bei dieser scheinbaren direkten Reizung der Phosphagenzerfall ebenso groß ist wie bei der Erregung vom Nerven aus. Dagegen kann man den Einfluß des Nervensystems ausschalten, wenn man die Nerven im lebenden Tier durchschneidet und degenerieren läßt, was im Kaltblüter 3–4 Wochen beansprucht. Das Verhalten des Muskels mit degenerierten Nerven stimmt nun vollständig mit dem curaresierten überein: bei unveränderter Größe der Spannungsleistung sowohl bei Dauerkontraktionen wie bei Einzelzuckungen eine außerordentliche Einschränkung des Phosphagenzerfalls. Auch hier setzt diese Einschränkung ein, wenn der Nerv ganz unerregbar geworden ist, wird aber mit der Zeit noch immer vollständiger.

4.

Jedoch ist die Abhängigkeit der Zerfallsgröße von der indirekten Erregbarkeit — ein Zusammenhang, unter dem sich schwer etwas denken läßt — nicht das letzte Ergebnis der Analyse. Während die Mehrzahl der Physiologen die Wirkung der curaresierenden Substanzen auf die Lähmung eines zwischen dem Nerven und Muskel gelegenen hypothetischen Gebildes zurückführen, vertritt der französische Physiologe LAPICQUE die Ansicht, daß die Curarelähmung auf einer Verschiebung des „Zeitwertes“ des Erregungsvorganges im Nerven und Muskel beruht (8).

Ein elektrischer Gleichstrom muß, um zur Erregung zu führen, um so länger dauern, je schwächer er ist; doch hat diese Beziehung eine Grenze, die abhängig von der Schnelligkeit ist, mit der ein erregbares Gebilde zu reagieren vermag. Je rascher die Reaktion des Organes ist, eine um so kürzere Zeit des Stromflusses kann noch für die Erregung ausgenutzt werden. Nach LAPICQUE kann man für jedes erregbare Organ einen Zeitwert finden, „Chronaxie“ genannt, die in Sekunden zu messen ist und die Geschwindigkeit charakterisiert, mit der ein Organ auf den Reiz reagiert. Übrigens entspricht der Kürze der Chronaxie im Muskel im allgemeinen, aber nicht durchgängig, die anschaulichere Größe der Kontraktionsgeschwindigkeit

keit. Nach LAPICQUE beruht die Curarewirkung auf einer Störung des Isochronismus von Nerv und Muskel. Das Curare verlängert den „Zeitwert“ des Muskels, ohne den des Nerven zu verändern; infolgedessen dauert der vom Nerv kommende Impuls nunmehr nicht lange genug, um den Muskel erregen zu können. Die echt curaresierenden Substanzen, wie die Ammoniumbasen und das Alkaloid Spartein, wirken genau wie Curare dadurch, daß sie die Chronaxie des Muskels verlängern; das Strychnin, mit dem man in bestimmter Konzentration auch eine Curarewirkung erhält, wirkt dadurch, daß es den Muskel unverändert läßt, aber die Chronaxie des Nerven verkürzt; Veratrin bei curaresierender Wirkung dadurch, daß es die Chronaxie im Muskel verkürzt und die des Nerven nicht verändert. Ebenso aber, wie der durch Curare gelähmte Muskel, zeigt auch der mit degenerierten Nerven eine starke Verlängerung seiner Chronaxie, was dem Kliniker durch die „Entartungsreaktion“ des Muskels bekannt ist, seiner völligen Unerregbarkeit gegen Induktionsströme bei erhaltener Erregung durch

der in der „Chronaxie“ gemessenen Reaktion schon mit der Ermüdung des Muskels stark herab, und die Einschränkung des Zerfalls hierbei ist bereits besprochen worden. Zweitens verringert sich die Geschwindigkeit mit der Erniedrigung der Temperatur. Während nun die für die Theorie der Muskelarbeit wichtige Beziehung besteht, daß das Verhältnis von Spannung und Milchsäurebildung bei Einzelreizen, der  $K_m$ -Wert, von der Temperatur unabhängig ist, trotz starker Beschleunigung der Kontraktion mit zunehmender Temperatur, ist der Zerfall der Kreatinphosphorsäure, bezogen auf gleiche Spannungsleistung, bei 25° etwa doppelt so groß wie bei 5°. Dasselbe gilt für den Vergleich der Muskeln verschiedener Tiere. Im physiologischen Verhalten ist der Gastrocnemius der Kröte sehr ähnlich dem des Frosches, nur daß er sich viel langsamer kontrahiert und der „Zeitwert“ seiner Erregung entsprechend größer ist. Es ergibt sich hier: Der  $K_m$ -Wert der Phosphorsäure (für Einzelzuckungen) ist im Gastrocnemius der Kröte *Bufo marinus* 2 bis 4 mal so groß wie beim Froschgastrocnemius, genau entsprechend dem Verhältnis der „Zeitwerte“, bei unverändertem Koeffizienten der Milchsäure, und ebenso gilt die Beziehung für den Zerfall der Argininphosphorsäure bei den verschieden rasch reagierenden Muskeln der Wirbellosen, worauf

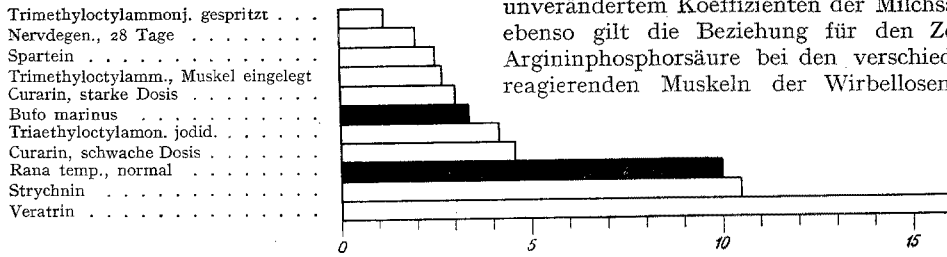


Fig. 4. Reziproke  $K_z$ -Werte für 5 sec. langen Tetanus (Phosphagenzerfall pro Einheit tetanischer Spannung).

den konstanten Strom. Doch besteht bei der Curaresierung kein Zusammenhang zwischen Erregungs- und Kontraktionsdauer; denn letztere ist selbst bei fünf- bis zehnfacher „Chronaxie“ kaum verlängert.

Wir haben nun die drei genannten Substanzen in ihrer Wirkung auf den Phosphagenzerfall im Vergleich zur Spannungsproduktion, also die  $K_m$ - und  $K_z$ -Werte geprüft. Spartein hemmt den Zerfall genau wie Curare und die Ammoniumbasen; Strychnin läßt ihn unverändert, Veratrin steigert ihn, und zwar so stark, daß der  $K_m$  und  $K_z$ -Wert nur noch halb so groß ist, wie in der Norm. Wir finden also: der Phosphagenzerfall steht in fester Beziehung zur Chronaxie des Muskels, d. h. zur *Geschwindigkeit* der Reizbeantwortung.

Wenn diese Hypothese richtig ist, daß die Größe des Zerfalls der Kreatinphosphorsäure parallel der Geschwindigkeit geht, mit der ein Muskel reagiert, so muß der Zerfall offenbar auch auf andere Weise als durch Ausschaltung der Nervenerregung beeinflussbar sein, nämlich durch alle Faktoren, die diese Geschwindigkeit verändern. Diese Forderung trifft, soweit wir prüfen konnten, ausnahmslos zu. Zunächst geht nicht nur die Geschwindigkeit der Kontraktion, sondern auch

schon oben hingewiesen wurde. In dieselbe Richtung weist, daß im gleichen Organismus der Gehalt an Kreatinphosphorsäure bei den raschest reagierenden Muskeln, den weißen Skelettmuskeln, am größten ist, geringer in den langsamen roten, noch geringer im Herzmuskel, während sie in den glatten Muskeln fehlt (2). In dieser Reihenfolge verlangsamt sich auch der Verkürzungsvorgang. Eine Übersicht über die obigen Versuche gibt Fig. 4.

5.

Die Geschwindigkeit des Erregungsvorgangs hängt also irgendwie mit der Größe des Zerfalls der Kreatinphosphorsäure zusammen, wird, wie man annehmen kann, dadurch bedingt; die curaresierenden Gifte (und ebenso die Nervendegeneration) würden auf den Muskel dadurch wirken, daß sie den Zerfall einschränken. (Dagegen ist die Kontraktionsgeschwindigkeit im engeren Sinn, wie man aus den Curareversuchen ersieht, von der Zerfallsgröße unabhängig.) Näheres hierüber ist vorläufig nicht zu sagen. Obendrein sind wahrscheinlich die Guanidinophosphorsäuren im Muskel nicht frei vorhanden, sondern in höheren Komplexen gebunden, und diese Bindung wird erst bei

der Säureextraktion oder sonst bei der Denaturierung der Proteine zerstört. Dies folgt unter anderem aus den verschiedenen Reaktionswärmern der isolierten Verbindungen und der genuinen Phosphagene. Nicht nur im lebenden Muskel, sondern auch in dem enzymhaltigen Muskelextrakt, dessen Gewinnung und Eigenschaften früher beschrieben wurden (9), kann man unter geeigneten Umständen sowohl eine Spaltung als eine Synthese der Guanidinophosphorsäuren herbeiführen. Bei neutraler oder ganz schwach saurer Reaktion ( $p_H$  6–7) werden die Guanidinophosphorsäuren enzymatisch gespalten; bei schwach alkalischer Reaktion ( $p_H$  7,5–9) dagegen aus den Spaltprodukten synthetisiert, besonders dann, wenn man kurz vorher die präformierten Phosphagene bei schwachsaurem Reaktion aufgespalten hatte (3). Bei dieser Spaltung und Synthese gelingt es nicht, besondere Reaktionswärmern, die hierauf zu beziehen wären, zu messen. Ganz anders aber mit den abgetrennten Verbindungen. Werden die über das Bariumsalz rein dargestellten Guanidinophosphorsäuren enzymatisch oder durch verdünnte Säuren bei 20° hydrolysiert, so tritt beide Male nahezu die gleiche, nicht unerhebliche Wärmetönung auf. Für Kreatinphosphorsäure beträgt die Wärme der Säurespaltung etwa 12 000 g cal pro mol, für Argininphosphorsäure etwa 10 000 g cal; bei der enzymatischen Spaltung sind die Wärmern schwerer genau zu messen, aber innerhalb der Fehlergrenzen etwa dieselben. Die gleichen Wärmern der Säurespaltung treten nun auch auf, wenn man die Guanidinophosphorsäuren gar nicht isoliert, sondern die Spaltung unmittelbar mit dem Säureextrakt des Muskels vornimmt. Wird der Versuch so eingerichtet, daß man zunächst die präformierte Kreatinphosphorsäure enzymatisch aufspaltet, dann durch Alkalisierung im enzymhaltigen Extrakt neu synthetisiert und sie schließlich im eiweißfreien Säurefiltrat gewinnt, so gibt die enzymatisch ohne erkennbare Abkühlung synthetisierte Verbindung bei der Spaltung in Säure wieder + 12 000 g cal pro mol. Dies läßt sich nur so erklären, daß die genuinen Verbindungen im Muskel und im eiweißhaltigen Muskelextrakt sich bei Spaltung und Synthese anders

verhalten, wie die im Säureextrakt abgeschiedenen. Ebensov wenig treten im lebenden Muskel die hier zu erwartenden Wärmetönungen auf. Ganz ähnlich steht es aber auch mit dem abgespaltenen Phosphat. Durch Diffusionsversuche wurde von STELLA (10) unter HILL festgestellt, daß im totenstarren Muskel das anorganische Phosphat sich im Gleichgewicht mit einer äußeren Phosphatkonzentration befindet, die der auf chemischem Wege im Muskel bestimmten entspricht; weniger vollständig ist das im ruhenden lebenden Muskel der Fall, wo die Gleichgewichtskonzentration nur etwas mehr als halb so groß ist, wie das unter allen Vorsichtsmaßnahmen bestimmte „wahre anorganische Phosphat“. Noch viel größer aber ist der Unterschied bei der Ermüdung, wo das aus dem Phosphagen abgespaltene Phosphat nur zum geringsten Teil in diffusibler Form auftritt.

Wir müssen uns daher vorläufig mit der Feststellung begnügen, daß der Umfang des geschilderten Zerfalls der Guanidinophosphorsäuren in fester Beziehung zur Geschwindigkeit des Erregungsvorgangs steht, und erst einen tieferen Einblick in den Umsatz der Phosphagenkomplexe in vivo zu gewinnen versuchen, ehe wir an eine Deutung dieses Zusammenhangs herantreten können.

#### Literatur:

1. FISKE und SUBBAROW, Science (N. Y.) 65, 401 (1927).
2. P. und G. P. EGGLETON, Biochem. J. 21, 190 (1927); J. Physiol. 63, 155 (1927); 65, 15 (1928).
3. O. MEYERHOF und K. LOHMANN, Naturwiss. 16, 47 (1928); Biochem. Z. 196, 22 und 49 (1928). K. LOHMANN, Biochem. Z. 194, 306 (1928).
4. O. MEYERHOF, Arch. di Sci. biol. 12, 536 (1928).
5. O. MEYERHOF und K. LOHMANN, Naturwiss. 15, 670 (1927); O. MEYERHOF, Brit. med. Assoc. Juli 1927; Brit. med. J. 1927, 859.
6. D. NACHMANSOHN, Biochem. Z. 196, 74 (1928/29).
7. O. MEYERHOF und D. NACHMANSOHN, Naturwiss. 16, 726 (1928); D. NACHMANSOHN, Biochem. Z. im Druck.
8. L. LAFICQUE, L'excitabilité en fonction du temps Problèmes Biol. Paris 1926.
9. O. MEYERHOF, Biochem. Z. 178, 395 (1926).
10. STELLA, J. of Physiol. 66, 19 (1928).

## Über den Anteil von Organisator und Wirtskeim am Zustandekommen der Induktion.

Von H. SPEMANN, Freiburg.

(Auswärtiges wissenschaftliches Mitglied des Kaiser Wilhelm-Instituts für Biologie.)

Nach der allgemeinen Feststellung, daß bei Triton Medullarplatte durch Unterlagerung von Urdarmdach induziert werden kann, ist eine der zunächst sich erhebenden Fragen die, welchen Anteil daran das induzierende Stück, der „Organisator“, hat, welchen Anteil der Keim, in den er verpflanzt wird. Zwei Seiten dieser Frage wurden zunächst in Angriff genommen. Erstens wurde untersucht, wodurch die Richtung bestimmt wird, welche die induzierte Medullaranlage auf dem Wirtskeim in Beziehung zur normalen einnimmt; zweitens

wurde den Faktoren nachgeforscht, welche die Entstehung der einzelnen Regionen der Medullarplatte verursachen.

1. Zur Lösung der ersten Frage wurden kleine Stückchen aus der Mitte der oberen Urmundlippe ausgeschnitten und einem anderen gleichalten Keim in bestimmter Orientierung auf der Ventralseite eingepflanzt, und zwar entweder in der Richtung von hinten nach vorn, also gleichgerichtet mit der primären Anlage; oder in der Richtung von vorn nach hinten, also entgegengesetzt zur