

## Les conceptions actuelles de la contraction musculaire

Par M. DUBUISSON, Liège<sup>1</sup>

Des progrès importants ont été faits, depuis quelques années, dans la connaissance des protéines musculaires (isolement, composition, électrophorèse, réactions enzymatiques). Il en est résulté d'assez nombreuses discussions sur le mécanisme possible de la contraction. Malheureusement, comme on le constate trop souvent lorsqu'un fait nouveau est révélé brusquement à l'attention des chercheurs, on a tendance à ramener à lui tout l'intérêt du problème, négligeant de tenir compte de données certaines, dont l'ancienneté ne supprime pas nécessairement la valeur.

Dans un domaine aussi complexe que celui de la contraction musculaire, qui a donné naissance déjà à un nombre si élevé de travaux et fait mettre en œuvre des techniques si délicates, toute acquisition doit occuper la juste place qui lui revient, même si elle apparaît temporairement irrélativaux aux faits établis antérieurement. C'est que, trop souvent, on ignore jusqu'à quel point les propriétés de substances isolées du muscle, et étudiées *in vitro*, sont *transposables in vivo* et *in situ* et ceci complique la tâche des chercheurs et leur impose une grande circonspection dans les conclusions *physiologiques* qu'ils seraient tentés de formuler.

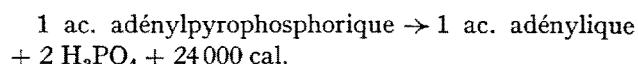
Avec la prudence qui s'impose devant l'ampleur d'un tel problème, il n'est pas inutile cependant de tenter de temps en temps d'en rassembler tous les éléments essentiels, ne fût-ce que pour mieux faire apparaître les points qui pourraient être livrés tout de suite à de nouvelles investigations.

C'est dans cet esprit que nous avons écrit cet article.

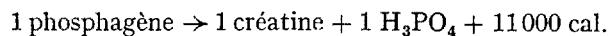
### I. - *Les relations chronologiques entre les processus chimiques et le mécanogramme*

Trois métabolismes essentiels caractérisent l'activité de la cellule musculaire: celui de l'acide adénylpyrophosphorique (ou adénosinetriphosphate, A.T.P.), celui de l'acide créatine-phosphorique (ou phosphagène, P.C.) et celui du glycogène. Sous l'influence de ferments (adénosinetriphosphatase et adénosinediphosphatase), l'A.T.P. est susceptible de s'hydrolyser, d'abord en acide adénosinediphosphorique (A.D.P.),

puis en acide adénylique (ou adénosinemonophosphate: A.M.P.):

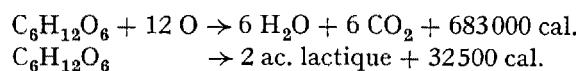


Sous l'influence de l'acide adénylique, libéré par l'hydrolyse de l'A.T.P. et agissant comme coferment, le phosphagène peut se scinder en créatine et en acide phosphorique:



On voit combien ces liaisons phosphorées sont riches en énergie *immédiatement disponible*.

Quant au glycogène, la dégradation se fait avec production de H<sub>2</sub>O et de CO<sub>2</sub> en présence de quantités suffisantes d'oxygène, ou d'acide lactique en anaérobiose.



La dégradation du glucose est toujours graduelle et comporte un nombre important d'étapes intermédiaires qui sont aujourd'hui assez bien connues<sup>1</sup>.

Les méthodes d'investigation chimiques sont impuissantes à nous renseigner sur les relations chronologiques exactes entre ces divers processus chimiques et les manifestations mécaniques de la contraction, qui sont trop rapides. C'est la raison pour laquelle les décompositions transitoires de l'A.T.P. et du P.C. ont longtemps échappé aux chercheurs. La formation d'acide lactique fut la première réaction établie avec certitude, parce qu'elle était la plus aisée à mettre en évidence, et l'on a considéré pendant longtemps que c'était elle qui fournissait l'énergie de la contraction. Dans la suite, on pouvait prévoir que l'hydrolyse de l'A.T.P. devait *précéder* celle du P.C., puisque la décomposition de cette dernière substance s'effectue par l'intervention de l'acide adénylique, provenant de l'hydrolyse de la première et l'étude, *in vitro*, des relations existant entre ces trois métabolismes permettait de prévoir que l'hydrolyse de l'A.T.P. et du P.C. devaient être relativement précoces dans le cycle de la contraction.

Des méthodes physiques sont venues en aide. On a réussi à enregistrer photographiquement, au cours

<sup>1</sup> Laboratoire de biologie générale, Faculté des sciences, Université de Liège.

<sup>1</sup> Voir MEYERHOF, A Symposium on Respiratory Enzymes. Madison 1942.

d'une secousse ou d'un bref tétonos, des variations de transparence, de contraction de volume, d'impédance, de thermogénèse, de  $p_{\text{H}}$ , de biréfringence, etc.<sup>1</sup>. Chacune de ces méthodes a donné des résultats fort intéressants; mais, dans la plupart des cas, les variations constatées n'ont pas, avec certitude, pu être mises en relation avec des processus chimiques définis. La méthode dont les résultats paraissent, à ce point de vue, les plus interprétables, est celle qui consiste à mesurer des variations de  $p_{\text{H}}$  pendant l'activité du muscle, au moyen de l'électrode de verre (DUBUISSON<sup>2</sup>). Ont été ainsi mises en évidence:

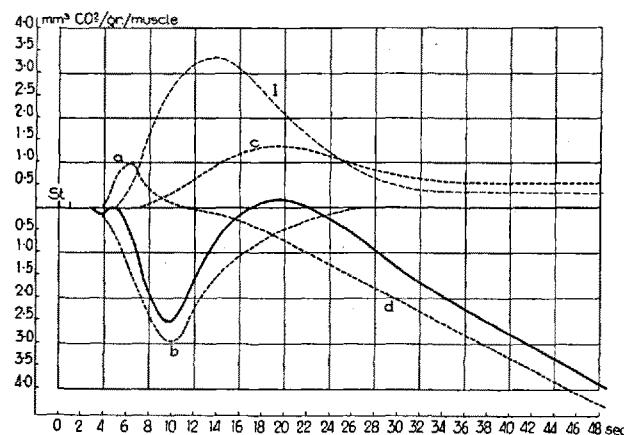


Fig. 1. En trait plein: changements de  $p_{\text{H}}$  dans le muscle lisse de l'estomac de Grenouille, après une stimulation de 1 seconde; en traits interrompus, les quatre phases élémentaires *a*, *b*, *c*, *d*, dont la somme algébrique reproduit la courbe en trait plein. *I* mécanogramme isométrique. (D'après DUBUISSON, J. Physiol. 94, 461 [1939].)

1<sup>o</sup> Une forte acidification (phase *b*), dont le maximum se situe dans la phase ascendante du mécanogramme, et qui n'est pas modifiée si l'on empêche la formation d'acide lactique par une intoxication préalable du muscle par les acides monohalogénés. Cette phase *b* est très vraisemblablement due à l'hydrolyse de l'A.T.P.

2<sup>o</sup> Une alcalinisation (phase *c*), qui commence seulement lorsque le raccourcissement musculaire est déjà déclenché et dont le maximum est atteint dans la décontraction musculaire. Cette phase peut être attribuée, avec certitude, à l'hydrolyse du P.C.

3<sup>o</sup> Une acidification tardive (phase *d*), correspondant à la production d'acide lactique et qui se poursuivra longtemps encore après la fin du phénomène mécanique.

L'hydrolyse de l'A.T.P. et celle du P.C. seraient ainsi deux processus chimiques qui se succèdent très rapidement, le maximum du premier se situant dans la phase ascendante du mécanogramme, le maximum du second, dans la phase descendante. La production

<sup>1</sup> La bibliographie de ces questions est déjà très abondante (voir A. von MURALT, *Ergebn. Physiol.* 37, 406 (1935), et M. DUBUISSON, *Ann. Physiol.* 15, 443 (1939)).

<sup>2</sup> M. DUBUISSON, *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 35, 609 (1937); *J. Physiol.* 90, p. 6 (1937); *Pflüg. Arch.* 239, 314 et 776 (1937); *J. Physiol.* 94, 461 (1939); *Arch. intern. Physiol.* 50, 203 (1940).

d'acide lactique, au contraire, est un phénomène retardé qui se poursuit longtemps encore après la fin d'une contraction, ce qu'avaient déjà pu montrer les biochimistes.

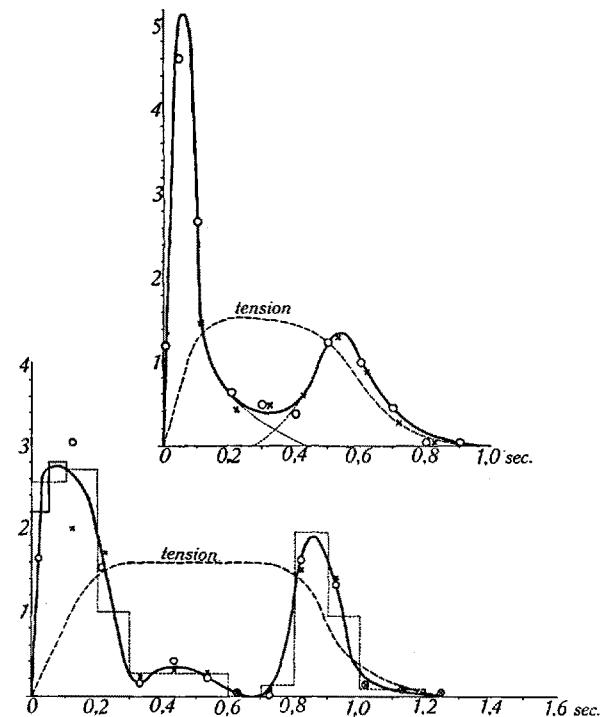


Fig. 2. *Au dessus*, thermogramme d'une secousse simple de sartorius de Grenouille, à 0°C. *Au dessous*, thermogramme d'un tétonos de 0,2 sec. de sartorius de Grenouille, à 0°C. (D'après HARTREE, J. Physiol. 72, 1 [1931].)

Les thermogrammes obtenus par HILL et HARTREE sont, dans l'ensemble, conformes à ces conclusions. La connaissance des variations de la concentration en  $\text{H}^+$  permet d'ailleurs de «calculer» la thermogénèse (en admettant que l'activité de contraction soit bien due à l'hydrolyse de l'A.T.P.). On arrive ainsi (muscle lisse) au diagramme de la figure 3. Si l'on compare cette figure à celles publiées par HARTREE (muscle strié), la ressemblance est satisfaisante, surtout si l'on tient compte de ce que la chaleur de relaxation figurant dans les thermogrammes est moindre lorsque le muscle effectue un travail et qu'elle représente vraisemblablement une partie de l'énergie potentielle restituée à la décontraction (HARTREE<sup>1</sup>).

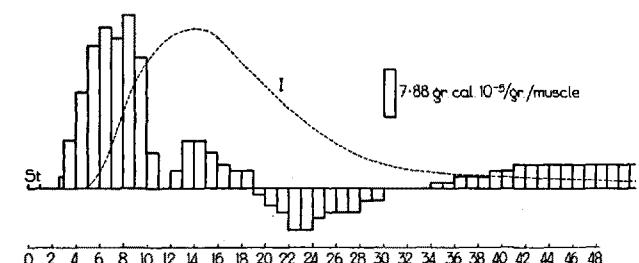


Fig. 3. Production de chaleur, dans le muscle lisse d'estomac de la Grenouille, calculée d'après les courbes de variations du  $p_{\text{H}}$ . Temps de la stimulation: 1 seconde. *I* mécanogramme isométrique. (D'après DUBUISSON, J. Physiol. 94, 461 [1939].)

<sup>1</sup> W. HARTREE, J. Physiol. 72, 1 (1931).

L'enregistrement des variations d'impédance, au cours de la contraction isométrique<sup>1</sup>, fournit un argument de plus en faveur de la concomitance du métabolisme du phosphagène et de la décontraction. Dans la phase qui correspond à la diminution de tension du muscle, se produit en effet une augmentation d'impédance (onde  $+b_2$ ), qui a pu être mise en rapport avec l'hydrolyse du phosphagène<sup>2</sup>.

## II. — La machine contractile

Les portions contractiles des muscles sont anisotropes. On sait, aujourd'hui, que cette anisotropie est partiellement due à la différence d'indice de réfraction qui existe entre la substance principale des myofibrilles et le milieu qui la baigne (anisotropie relative), et partiellement à une orientation parallèle des micelles bacciformes dont est constituée cette substance principale (anisotropie propre)<sup>3</sup>. La zone contractile est donc constituée de molécules orientées.

Quelles sont ces molécules?

Leur nature est essentiellement protidique. C'est en 1930 que EDSALL<sup>4</sup> réussit à isoler, du muscle, une euglobuline (*la myosine de WEBER-EDSALL*) dont les solutions deviennent biréfringentes dans certaines conditions d'agitation (VON MURALT et EDSALL). Tout procédé mécanique capable d'orienter les micelles les unes par rapport aux autres est susceptible de faire apparaître cette biréfringence (écoulement de la solution, frottement le long d'une paroi, etc.). On avait donc affaire à des molécules très asymétriques qui devaient être celles-là mêmes qui, par leur orientation régulière, sont responsables de l'anisotropie des portions contractiles (disques *Q*) des myofibrilles.

La myosine n'est soluble que dans des solutions salines d'une certaine concentration (KCl 0,5 m). Au contact de l'eau, elle précipite. Si l'on force une solution de myosine à s'écouler à travers un tube capillaire et si l'on injecte cette fine colonne liquide dans de l'eau distillée, de façon à obliger les micelles à s'orienter — par frottement contre les parois du capillaire — les unes parallèlement aux autres, il se forme un «fil» (WEBER<sup>5</sup>) dont bon nombre de caractères rappellent ceux des myofibrilles musculaires.

Ces analogies entre les myofibrilles et les fils de myosine ont suscité beaucoup d'intérêt<sup>6</sup>, bien qu'elles

<sup>1</sup> M. DUBUSSON, Arch. intern. Physiol. 37, 35 (1933); 38, 460 et 468 (1934); 50, 203 (1940); J. Physiol. 89, 132 (1937).

<sup>2</sup> A. A. SUBKOV, dans un article écrit en langue russe et dont nous n'avons connaissance que par le résumé qui figure en fin d'article, affirme également que la décontraction du muscle est liée au métabolisme du phosphagène (Arch. Sci. biol., U.R.S.S. 38, 597 (1935).

<sup>3</sup> H. STÜBEL, Pflüg. Arch. 201, 629 (1929); Chin. J. Physiol. 2, 139 (1928). — D. NOLL et H. H. WEBER, Pflüg. Arch. 235, 234 (1935). — E. FISCHER, J. cell. a. comp. Physiol. 8, 503 (1936); 12, 85 (1938).

<sup>4</sup> J. T. EDSALL, J. biol. Chem. 89, 289 (1930). — A. VON MURALT et J. T. EDSALL, Am. J. Physiol. 90, 457 (1929); J. biol. Chem. 89, 315 et 351 (1930); Trans. Farad. Soc. 26, 837 (1930).

<sup>5</sup> H. H. WEBER, Pflüg. Arch. 235, 205 (1935).

<sup>6</sup> G. BOEHM et H. H. WEBER, Kolloid Z. 61, 269 (1932). — O. KRATZKY, A. SEKORA et H. H. WEBER, Naturwiss. 31, 91 (1943). — D. NOLL et H. H. WEBER, Pflüg. Arch. 235, 234 (1935). — M. DUBUSSON et A. M. MONNIER, Arch. intern. Physiol. 53, 230 (1943). — R. S. BEAR, J. Am. chem. Soc. 67, 1625 (1945).

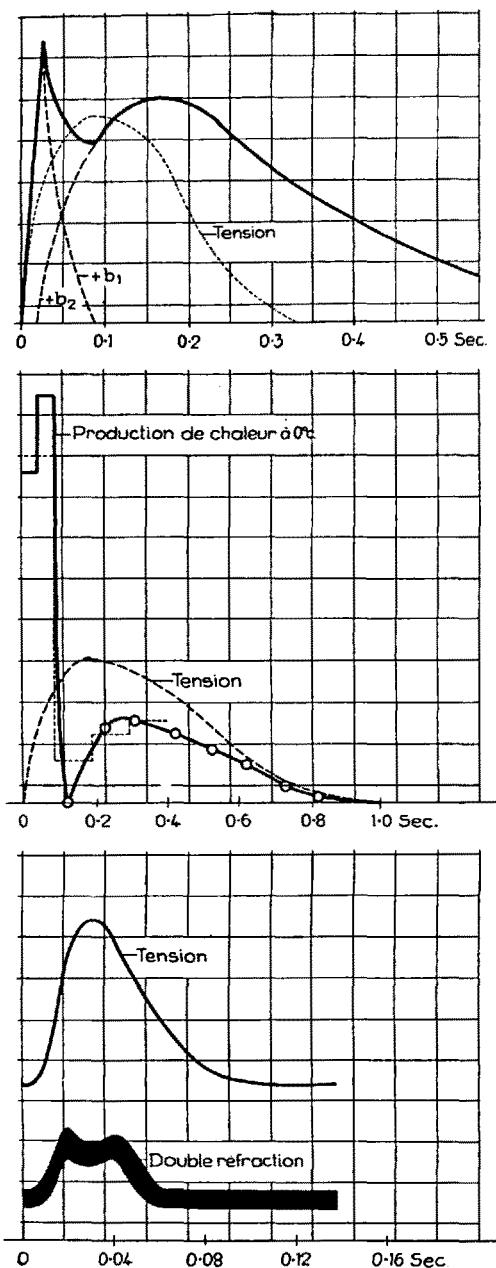


Fig. 4. *À l'arrière-plan*: En trait plein, changement d'impédance au cours de la contraction isométrique d'un sartorius de Grenouille; en traits interrompus, les deux phases élémentaires  $+b_1$  et  $+b_2$ , dont la somme algébrique reproduit la courbe en trait plein. (D'après DUBUSSON, C. r. Soc. Biol. 122, 817 [1936].)

*À l'arrière-plan*, Production initiale de chaleur, sartorius de Grenouille. (D'après HARTREE, J. Physiol. 79, 492 [1933].)

*À l'arrière-plan*: Diminution de la biréfringence du sartorius de la Grenouille. (D'après VON MURALT, Pflüg. Arch. 230, 299 [1932].) Les trois figures sont superposées de telle façon que les sommets des mécanogrammes coïncident. On voit que l'onde d'impédance  $+b_2$ , la production initiale de chaleur et une première diminution de biréfringence coïncident, dans le temps, avec la partie ascendante du mécanogramme; que l'onde  $+b_1$ , la chaleur de relaxation et la deuxième diminution de biréfringence se situent dans la portion descendante du mécanogramme.

n'ait pas pu être poussées bien loin; d'ailleurs, à côté de ces ressemblances, il existe d'importantes différences, récemment relevées par JACOB<sup>1</sup>, et il n'a pas encore

<sup>1</sup> J. JACOB, Bull. Soc. Roy. Sci. Liège 14, 92 et 100 (1945).

été possible de provoquer, dans de semblables fils, des changements homologues de la contraction musculaire, malgré de très nombreuses tentatives. Le défaut essentiel de ces fils est sûrement d'être constitués de substances trop pures; la myofibrille contractile est beaucoup plus compliquée: elle contient bien d'autres substances que la myosine.

Diverses considérations vont nous montrer, en effet, que la composition d'une myofibrille ne peut être aussi simple.

#### A. - Composition protidique de la machine contractile

La myosine n'est pas une protéine simple et, de plus, elle n'est probablement pas la seule protéine de la machine musculaire.

SZENT-GYÖRGYI<sup>1</sup> a en effet montré que, dans certaines conditions, la myosine est susceptible d'entrer en combinaison avec une protéine du stroma: l'actine, isolée d'autre part par STRAUB<sup>2</sup>. La combinaison de

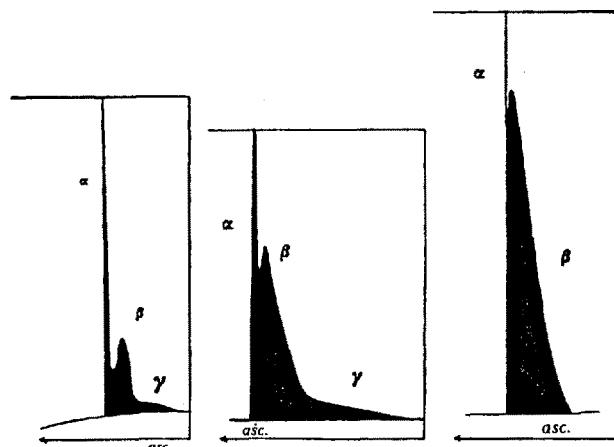


Fig. 5. Tracés électrophorétiques (méthode de TISELIUS-LONGSWORTH) de myosines de Lapin  $\mu$  0,40;  $p_H$  7,10. *A gauche*, myosine de SZENT-GYÖRGYI; *au milieu*, myosine d'EDSALL de muscles au repos; *à droite*, myosine d'EDSALL de muscles faradisés. (D'après DUBUSSON, Exper. 2, 369 [1946].)

l'actine et de la myosine serait régie par la présence d'A.T.P.; en l'absence de cette substance, la combinaison actine + myosine devient soluble dans les solutions salines. C'est ce qui expliquerait que l'actomyosine n'apparaît qu'après plusieurs heures d' extraction, lorsque l'A.T.P. a été entièrement hydrolysé. La myosine obtenue après une extraction prolongée a été appelée myosine B par SZENT-GYÖRGYI.

Pour SZENT-GYÖRGYI, la myosine de WEBER-EDSALL serait surtout constituée de myosine proprement dite et de faibles quantités d'acto-myosine (actine + myosine).

Plus récemment, nous avons montré<sup>3</sup> que la myosine de WEBER-EDSALL est en réalité constituée de trois

<sup>1</sup> I. BANGA et A. SZENT-GYÖRGYI Stud. fr. the Inst. of Med. Chem. Univ. Szeged 1, 5 (1941-42).

<sup>2</sup> F. B. STRAUB, Stud. fr. the Inst. of Med. Chem. Univ. Szeged 2, 3 (1942); 3, 23 (1943).

<sup>3</sup> M. DUBUSSON, Exper. 2, 7 (1946).

composantes, séparables par des électrophorèses prolongées: les myosines  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ , dont les proportions (d'ailleurs dépendantes du degré de fatigue du muscle) sont, dans le muscle normal et au repos, approximativement 25%, 70% et 5%. On retrouve ces trois mêmes composantes dans la myosine B, mais avec une distribution différente: 90% de  $\alpha$  au lieu de 25%<sup>1</sup>.

Enfin, BAILEY<sup>2</sup> vient d'extraire du stroma musculaire une protéine cristallisée (*tropomyosine*), soluble dans l'eau, et présentant, *en l'absence de sels*, une forte biréfringence d'orientation.

Les relations possibles entre la tropomyosine de BAILEY, l'actine de STRAUB, la myosine, l'actomyosine et nos myosines  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  sont encore peu connues. Il semble que l'on se trouve aujourd'hui devant une collection de protéines, dont les solutions ont en commun de présenter le phénomène de la biréfringence d'écoulement, ce qui indique une grande asymétrie moléculaire. Les portions contractiles du muscle étant les seules à manifester d'une façon constante des propriétés vectorielles vis-à-vis de la lumière polarisée, on est tenté de penser que ces diverses protéines appartiennent à cette région, encore que certaines d'entre-elles - actine et tropomyosine - ne soient connues de nous qu'à la suite de séparations chimiques basées sur des méthodes si drastiques que l'on est en droit de se demander si les propriétés de leurs solutions sont réellement transposables *in vivo* et *in situ*. Il se pourrait, par exemple, que toutes ces protéines, plus ou moins associées entre-elles, fussent membres d'une même famille, dont les molécules sont asymétriques, mais de poids moléculaire ou de degré d'association différent, de telle sorte que, selon les procédés d'extraction et aussi - comme nous le verrons p. 220 selon l'état physiologique de la cellule, on obtienne des préparations de caractères différents. Il n'est pas doux que certaines d'entre-elles possèdent de fortes tendances à s'associer, comme le montrent les combinaisons actine-myosine de SZENT-GYÖRGYI<sup>3</sup>. Que ces diverses composantes correspondent à autant d'individualités distinctes participant à la structure et au fonctionnement de la machine où à des degrés d'agrégation différents d'une même molécule, dont les divers états sont plus ou moins dans un équilibre qui dépend des conditions physiologiques du système, il n'en est pas moins vrai que la machine musculaire est, du point de vue strictement protidique, un édifice

<sup>1</sup> Nous avons réussi à isoler, à l'état électrophorétiquement pur, les deux composantes principales  $\alpha$  et  $\beta$  (M. DUBUSSON, Exper. 2, 10 [1946]) dont les solutions possèdent des propriétés physiques très différentes. La solution de myosine  $\alpha$  est très turbide, très visqueuse et fortement biréfringente par orientation; par contre, la composante  $\beta$  donne des solutions qui, même à forte concentration, sont très limpides, moins visqueuses et peu biréfringentes.

<sup>2</sup> K. BAILEY, Nature 157, 368 (1946).

<sup>3</sup> Ainsi que les asymétries cathode-anode qui s'observent dans les tracés électrophorétiques des myosines (M. DUBUSSON, Exper. 2, 7 [1946]).

infiniment plus compliqué qu'il n'avait été supposé jusqu'à présent.

### B. - Composition non protidique de la machine contractile

La concentration en  $K^+$ , dans la cellule musculaire, est 20 à 30 fois plus grande que dans les espaces intercellulaires, alors qu'avec l'ion  $H^+$ , il est le plus diffusible de tous les ions. Ceci ne peut se comprendre que s'il existe, dans ces myones (LAPICQUE), des mécanismes capables de «retenir» le  $K^+$ . Et cette rétention ne peut être qu'*electrostatique*: a) parce que le caractère même de cet ion ne permet pas d'imaginer qu'il puisse être engagé dans un complexe où son caractère ionique ne serait pas apparent et b) parce qu'il est responsable, pour une part importante, de la pression osmotique du muscle (0,105 m sur un total de 0,267 m)<sup>1</sup>. Or, le  $K^+$  musculaire paraît bien devoir être condensé en certaines régions privilégiées du muscle, en particulier les disques  $Q$  des muscles striés. Ceci résulte de considérations histologiques et physiologiques qui ont été discutées ailleurs<sup>2</sup>.

Le mécanisme de «rétenzione» est donc localisé dans la machine musculaire, et il doit être constitué par les anions polyvalents indiffusibles qui font partie de l'édifice contractile.

Parmi ceux-ci peuvent figurer a) *les protéines*, dont le p. i. est généralement plus petit que le  $p_H$  du muscle, et qui existent donc sous la forme de protéinates. Compte tenu de la courbe d'électrotitration de la myosine<sup>3</sup>, cette protéine, la plus abondante d'entre les protéines de l'édifice contractile, serait capable de retenir environ 0,018 équivalents; b) *des substances organo-phosphorées peu diffusibles*: les hexosephosphates (0,004 équiv.), le *phosphagène* (0,084 équiv.), l'A.T.P. (0,013 équiv.). Ensemble, ces divers anions représentent 0,119 équiv. négatifs suffisants pour retenir 0,105 équiv. positifs de  $K^+$ . On voit que, parmi ces substances, c'est le P.C. qui possède le pouvoir de rétention le plus considérable. Les protéines, l'A.T.P. et les hexosephosphates ne couvrent à eux seuls que 0,035 équivalents.

En résumé, il existe d'assez grandes probabilités que la machine contractile soit formée de protéines diverses, plus ou moins associées entre elles, et de substances organiques phosphorées, en particulier le *phosphagène*.

Cet édifice, qui comprend encore presque sûrement des *lipides*<sup>3</sup>, porte un certain nombre de charges négatives, saturées par des ions  $K^+$ .

### C. - L'activité de la machine contractile

La contraction musculaire résulte soit d'un changement dans la structure moléculaire, soit d'une modi-

fication de l'agrégation des molécules de l'édifice contractile, sous l'influence d'une brusque perturbation appelée stimulus.

#### a. - Les phénomènes précontractiles

Il existe encore un hiatus important dans la connaissance des processus qui s'échelonnent entre le moment du stimulus et le début du raccourcissement musculaire. Ce n'est point que nous manquions de documents, mais ils sont difficiles à relier.

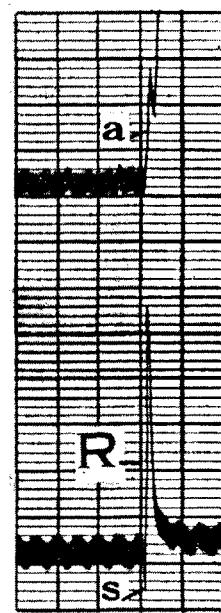


Fig. 6. Enregistrement simultané, au galvanomètre à corde, de la diminution d'impédance (a) et de l'électromyogramme (onde R) monophasique, consécutifs à un stimulus appliqué sur un sartorius de Grenouille. (D'après DUBUISSON, Arch. intern. Physiol. 38, 85 [1934].)

1<sup>o</sup> Le premier phénomène connu est *le potentiel d'action*, qui représente une brusque dépolarisation transitoire des interphases normalement polarisées du myone. L'origine exacte de la polarisation n'est pas encore établie. Il existe, à ce sujet, seulement une probabilité: que le potentiel de polarisation soit un potentiel de *Donnan* (BOYLE et CONWAY<sup>1</sup>). Le  $K^+$  a été, à juste raison, souvent invoqué dans ce processus. Dans le cas du muscle, nous avons vu que c'est surtout au niveau des disques anisotropes qu'il est condensé; il y a là une indication que c'est au niveau de ces disques qu'existe réellement un potentiel de *Donnan*. Ces considérations permettent de comprendre les observations de JACOB, que la déformation mécanique des disques contractiles entraîne des changements du potentiel de polarisation<sup>2</sup> et nous font supposer que le siège essentiel des phénomènes d'excitation est loca-

<sup>1</sup> M. DUBUISSON, Arch. intern. Physiol. 52, 439 (1942).

<sup>2</sup> M. DUBUISSON, Arch. intern. Physiol. 51, 133 et 164 (1941). - M. DUBUISSON et G. HAMOIR, ib. 53, 308 (1943).

<sup>3</sup> La plupart des échantillons de myosine sont toujours accompagnés de lipides très difficilement séparables.

<sup>1</sup> P. J. BOYLE und E. J. CONWAY, J. Physiol. 100, 1 (1941).

<sup>2</sup> J. JACOB, Arch. intern. physiol. 52, 417 (1942).

lisé à ce niveau, c'est-à-dire au seuil même de la machine contractile.

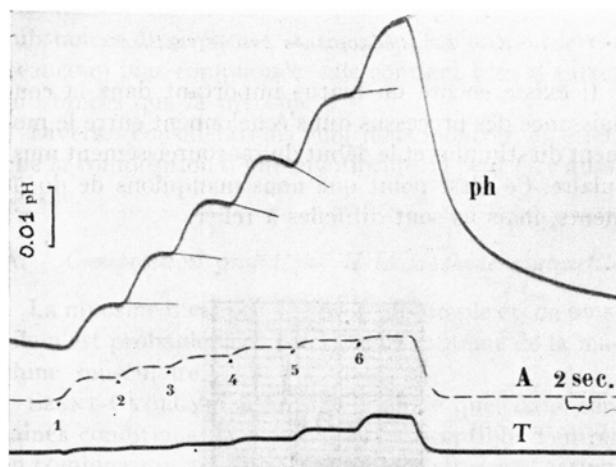


Fig. 7. Variations de  $p_H$  du sartorius de Grenouille à la suite d'élongations provoquées. En *A*, longueur, en *T*, tension du muscle. (D'après DUBUSSON, Arch. intern. Physiol. 50, 203 [1940].)

2<sup>o</sup> Une brusque *augmentation de la conductibilité électrique*, mesurée en basse fréquence, est *synchrone* du potentiel d'action; elle représente un accroissement de perméabilité au niveau des interphases responsables de la polarisation<sup>1</sup>.

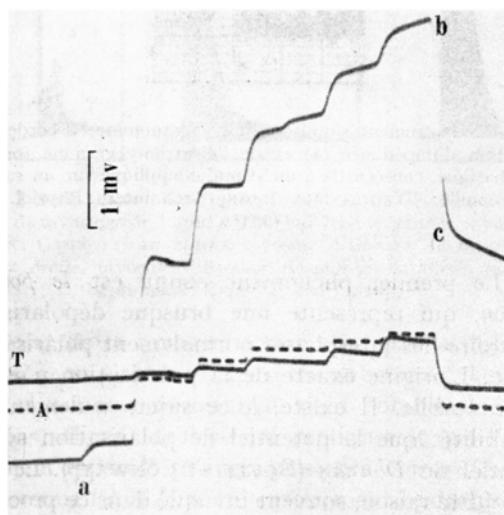


Fig. 8. Variations du potentiel de polarisation du sartorius de Grenouille à la suite d'élongations passives. En *T*, tension du muscle (augmentation vers le haut); en *A*, longueur du muscle (augmentation vers le haut). Les interruptions dans ce tracé marquent les temps, en 2 secondes; en *P*, potentiel de polarisation du muscle (diminution vers le bas). (D'après JACOB, Arch. intern. Physiol. 52, 417 [1942].)

<sup>1</sup> Cette augmentation de perméabilité existe même à la cathode dans des conditions d'excitation sous-luminaires (M. DUBUSSON, Arch. intern. Physiol. 41, 511 [1935]) et l'on observe parallèlement un transit d'ions  $K^+$  comme l'a montré REGINSTER (Arch. intern. Physiol. 45, 69 [1937]; 47, 24 et 71 [1938]) dans mon laboratoire.

3<sup>o</sup> SANDOW<sup>1</sup>, se servant d'une technique basée sur l'utilisation d'un quartz piézo-électrique associé à l'oscillographie cathodique, a mis en évidence l'existence d'un *relâchement musculaire précontractile*. Environ  $1.5\sigma$  après le stimulus, la tension du muscle décroît, passe par une fonction sigmoïde, puis croît brusquement (= contraction mécanique). Ces faits prouvent l'existence d'une déformation structurale précontractile de la machine qui me paraît du plus grand intérêt. Il est possible que ce soit là une répercussion physique d'un processus chimique tel que la combinaison A.T.P.-myosine (voir p. 222, 1<sup>re</sup> col.), comme le suggère SANDOW.

4<sup>o</sup> C'est dans la période précontractile que nous devons aussi localiser la toute première variation de  $p_H$  enregistrable et qui consiste en une alcalinisation (phase *a*, fig. 1). Dans le muscle *lisse*, elle apparaît bien avant toute modification mécanique du tissu, sans que nous puissions, à priori, la mettre en rapport soit avec l'augmentation de perméabilité d'interphases, soit avec le potentiel d'action, soit avec la période de relaxation précontractile de SANDOW.

Le temps de latence très court du muscle *strié* ne permet pas sa mise en évidence *précontractile* par la méthode de l'électrode de verre; mais il existe ici une alcalinisation de contraction, peu sensible à la fatigue et qui est incontestablement liée à un processus *élastique*: elle n'existe que là où le raccourcissement inévitable des disques contractiles entraîne un étirement des disques isotropes. D'ailleurs, l'élongation passive d'un muscle strié s'accompagne d'une alcalinisation (MARGARIA<sup>2</sup>, DUBUSSON<sup>3</sup>), qui trouve probablement son origine dans un changement d'activité de certains groupements ionogènes, lié à des modifications structurales de la machine contractile. Dans l'état actuel de nos connaissances, il est difficile d'affirmer que l'alcalinisation précontractile du muscle lisse et l'alcalinisation précoce du muscle strié soient dues aux mêmes causes.

5<sup>o</sup> Enfin, utilisant la propriété que possèdent les substances contenant un radical adénine d'absorber sélectivement certaines radiations ultra-violettes, CASPERSSON et THORELL<sup>4</sup> ont établi des spectres microscopiques des diverses régions du muscle strié, considéré au repos et en activité. Pour ces auteurs, l'A.T.P. serait, au repos du muscle, sélectivement condensé dans les régions isotropes: il serait, au contraire, distribué de façon diffuse dans les disques *I* et *A* d'un muscle contracté. Malgré de grandes difficultés, l'interprétation de telles images est pleine d'intérêt et indiquerait que l'A.T.P. ne se trouve pas concentré au niveau de la machine, mais y serait amené à pied

<sup>1</sup> A. SANDOW, Year book of the Am. Phil. Soc., p. 195 (1943); J. cell. a comp. Physiol. 24, 221 (1944); Trans. N. Y. Acad. Sci. 7, 78 (1945).

<sup>2</sup> R. MARGARIA, J. Physiol. 82, 496 (1934).

<sup>3</sup> M. DUBUSSON, Arch. intern. Physiol. 50, 203 (1940).

<sup>4</sup> T. CASPERSSON et B. THORELL, Naturwiss. 29, 363 (1941); Acta physiol. Scand. 4, 97 (1942).

d'œuvre au moment de la stimulation, phénomène qui pourrait être responsable à la fois de la relaxation précontractile de SANDOW et de l'augmentation de  $p_H$  que nous avons constatée. Malheureusement, la trans-

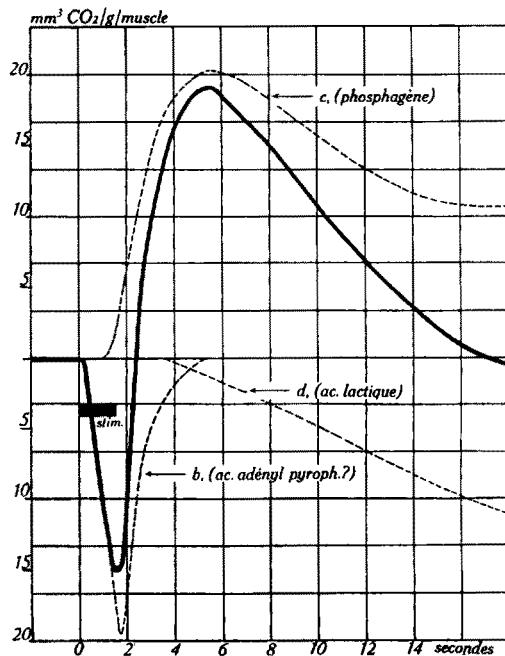


Fig. 9. Variations de  $p_H$  d'un sartorius de Grenouille, dans des conditions isométriques (en trait plein). Les tracés en traits interrompus montrent l'évolution probable des trois composantes élémentaires, *b*, *c* et *d*. (D'après DUBUISSON, Arch. intern. Physiol. 50, 203 [1940].)

position de ce phénomène dans le cas du muscle lisse, dont les myofibrilles sont dépourvues de fractions isotropes, me paraît difficile.

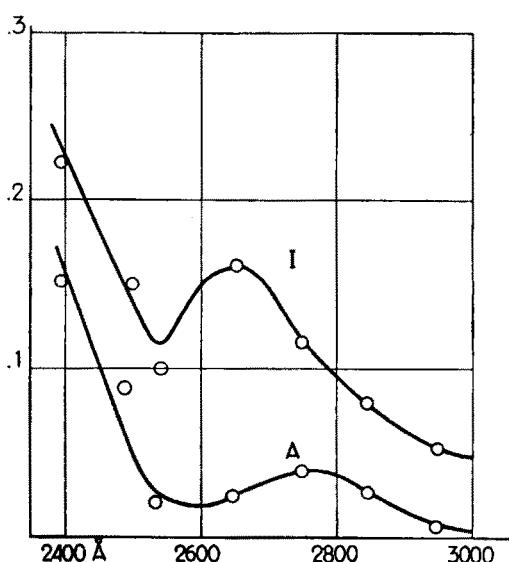


Fig. 10. Spectres d'absorption des zones isotropes (I) et anisotropes (A) adjacentes d'un muscle strié. On voit qu'il existe une absorption au niveau des segments *I*, d'environ 2650 Å, qui correspond probablement à la présence, en fortes quantités, d'un noyau adénine. (D'après CASPERSSON et THORELL, Acta physiol. Scand. 4, 97 [1942].)

Il résulte de ces considérations que les événements précontractiles que nous connaissons sont assez difficiles à mettre en parallèle, la période de latence très courte – surtout du muscle strié – rendant très difficile l'utilisation même de procédés physiques d'investigation. On doit donc se contenter, pour l'instant, de cataloguer les faits que nous possédons.

#### b. - Les phénomènes contractiles.

Il y a lieu de distinguer ici les phénomènes de *contraction* de ceux de la *décontraction*. Celle-ci pourrait-elle être simplement l'inverse de celle-là en ce sens qu'elle résulterait simplement d'un retour passif de la machine à sa position d'équilibre, dû à la cessation du stimulus ? Nous ne le pensons pas. La décontraction, si elle n'était qu'un processus passif, ne pourrait être aussi rapide. Il existe un mécanisme de *contraction* et un mécanisme de *décontraction*. A chacun d'eux paraît d'ailleurs correspondre un métabolisme particulier. Nous avons vu, en effet, que la décontraction est chimiquement caractérisée par l'hydrolyse du P.C., que la contraction est accompagnée de l'hydrolyse de l'A.T.P. : il correspond ainsi un métabolisme spécifiquement différent à chacune des deux phases de l'activité musculaire.

Peut-on actuellement imaginer par quel mécanisme chacun d'eux intervient dans les modifications structurales de la machine qui vont permettre le travail musculaire ?

Deux ordres de faits sont actuellement susceptibles d'éclairer quelque peu ce problème. Ce sont :

- 1) les modifications que subissent les protéines musculaires sous l'influence de l'activité du muscle ;
- 2) l'influence de l'A.T.P. sur ces protéines.

1<sup>o</sup> *Les modifications que subissent les protéines musculaires sous l'influence de l'activité du muscle* ont fait déjà l'objet d'un nombre important de travaux qui ont été résumés ailleurs<sup>1</sup> et dont il résulte que, d'un muscle fatigué, on extrait moins de myosine d'EDSALL que d'un muscle au repos, tandis que l'extractibilité des autres protéines paraît peu ou point modifiée. On est surpris de constater combien ces faits, qui paraissent d'une importance considérable dans la compréhension du mécanisme de la contraction musculaire, ont peu retenu l'attention des chercheurs actuels.

Les recherches électrophorétiques conduites sur des extraits de muscles fatigués et au repos vont singulièrement préciser ces phénomènes.

Tout d'abord chez la Grenouille<sup>2</sup>. La figure 11 correspond à un tracé électrophorétique d'un extrait ( $\mu: 0,15$ ) de muscles striés normaux, au repos, au  $p_H$  7,61 ; la figure 12 correspond à un extrait fait dans les

<sup>1</sup> M. DUBUISSON, Bull. Soc. Roy. Sci. Liège 14, 122 (1945).

<sup>2</sup> M. DUBUISSON et J. JACOB, Bull. Soc. Roy. Sci. Liège 14, 145 (1945); Rev. Can. de Biol. 4, 426 (1945).

mêmes conditions, mais au  $p_H$  8,06. Si l'on compare ces clichés à ceux qui correspondent à des extraits effectués à des forces ioniques plus grandes ( $\mu$ : 0,40), on observe que les différences électrophorétiques portent à peu près exclusivement sur le groupe des gradients  $d$  et  $e$ , indiquant par là que ces gradients correspondent à peu près sûrement aux protéines solubles seulement aux fortes concentrations ioniques, c'est-à-dire aux myosines.

Si, enfin, on compare entre eux des tracés obtenus en partant de muscles faradisés jusqu'à épuisement et de muscles normaux symétriques on constate de pro-

70% de  $\beta$  et 5% de  $\gamma$ . Dans un muscle faradisé jusqu'à épuisement,  $\gamma$  est toujours absent et  $\alpha$  est très diminué, voire totalement disparu. Les solutions de myosine d'EDSALL de muscles fatigués sont d'ailleurs beaucoup plus limpides, précisément en raison de l'absence à peu près complète de la composante  $\alpha$ <sup>1</sup>.

Est-ce à dire que la diminution de solubilité des myosines, constatée par presque tous nos prédecesseurs à la suite de dosages chimiques, soit simplement due à la disparition de  $\alpha$  et de  $\gamma$ , la composante  $\beta$  passant à peu près seule en solution? ou à une

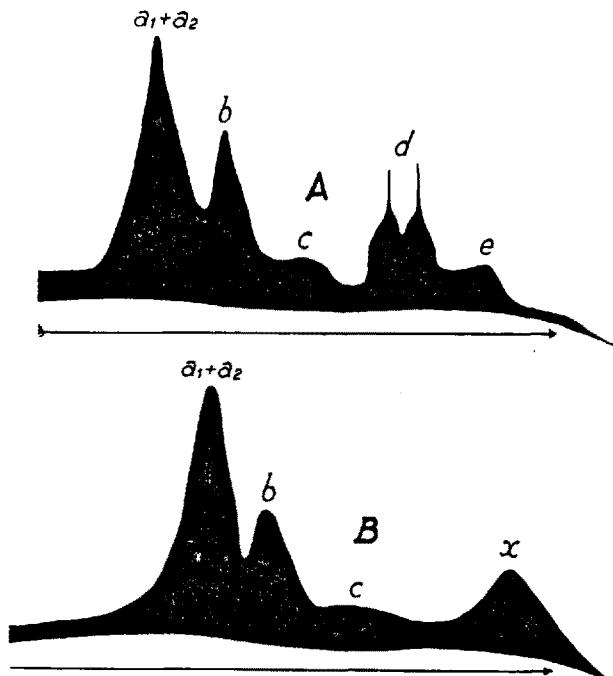


Fig. 11. Tracés électrophorétiques (méthode de TISELIUS-LONGSWORTH) d'extraits totaux de muscles de Grenouille ( $\mu$ : 0,15,  $p_H$ : 7,60). En haut, extrait de muscles normaux; en bas, muscles fatigués. (D'après DUBUSSON et JACOB, Rev. Can. Biol. 4, 426 [1945].)

fondes modifications du groupe  $d$  et  $e$ , alors que les autres constituants ne paraissent pas altérés. Ces bandes  $d$  et  $e$  sont généralement remplacées par un gradient unique  $x$ . La faradisation du muscle provoque donc des changements sélectifs sur le groupe de protéines solubles aux fortes concentrations ioniques. Ceci illustre en quelque sorte les résultats que nos prédecesseurs avaient obtenus par la comparaison de bilans chimiques.

Le problème a été poussé davantage chez le Lapin. Tout d'abord nous avons comparé des tracés électrophorétiques correspondant à des myosines d'EDSALL de muscles normaux et fatigués (muscles symétriques<sup>1</sup>). Dans un extract correspondant au muscle normal, nous avons vu qu'il existe approximativement 25% de  $\alpha$ ,

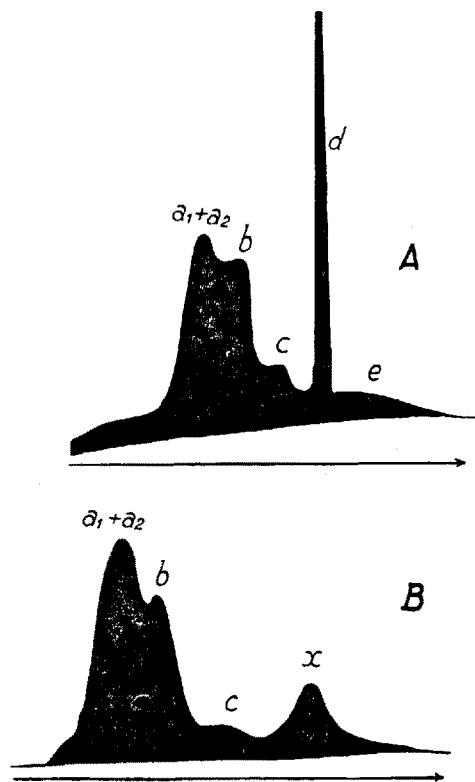


Fig. 12. Même légende que fig. 11, mais  $p_H$  8,00.

diminution de l'extractibilité des trois composantes, à des degrés différents?

JACOB<sup>2</sup> vient de montrer tout récemment que si l'on compare des extraits totaux de muscles fatigués jusqu'à épuisement et au repos, effectués à une force ionique telle que les myosines se trouvent partiellement en solution ( $\mu$ : 0,35), on observe non seulement une diminution considérable de la composante  $\alpha$ , mais aussi une diminution de  $\beta$ .

L'ensemble de ces considérations montre ainsi que la fatigue anaérobique modifie profondément les conditions d'extractibilité des trois myosines  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ , et d'une façon indépendante pour chacune d'elles, tandis que les autres protéines paraissent inaffectées

<sup>1</sup> Voir la note 1, 2<sup>me</sup> col., p. 216.

<sup>2</sup> J. JACOB, Exper. (sous presse).

par l'activité du muscle<sup>1</sup>. C'est là une première série de résultats qui demandent encore à être complétés par de nombreuses recherches, avant que nous ne puissions en saisir la signification.

2<sup>o</sup> *En ce qui concerne les relations entre les protéines de l'édifice contractile et l'A.T.P.*, nous possédons déjà un certain nombre d'éléments du plus haut intérêt. Ce sont ENGELHARDT et LJUBIMOV<sup>2</sup> qui remarquent que la myosine extraite selon le procédé d'EDSALL a une activité pyrophosphatasique: elle décroche 1 H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> de la molécule d'A.T.P. qu'elle transforme en A.D.P. Ces phénomènes ont été depuis confirmés par plusieurs auteurs<sup>3</sup>. L'actomyosine et la myosine de SZENT-GYÖRGYI possèdent la même propriété; les myosines  $\alpha$  et  $\beta$  également.

Il était pertinent de penser que l'activité pyrophosphatasique de ces substances pouvait être due à un ferment *accompagnant* la myosine, dont elle semblait d'ailleurs devoir être difficilement séparable, puisque de très nombreuses tentatives d'isolement avaient échoué. Que les myosines eussent une affinité particulière pour les pyrophosphatasées était d'autre part prouvé par le fait que l'*apyrase* extraite de la pomme de terre, additionnée à de la myosine, s'accroche à celle-ci d'une façon tenace<sup>4</sup>. D'autre part, il faut 100000 g de myosine pour catalyser la transformation de 600 mol. g d'A.T.P. par minute, ce qui correspond à une faible activité enzymatique. En outre, la myosine représentant 40% à 60% des protéines musculaires, il serait pour le moins curieux de penser que cette protéine ne puisse être vraiment qu'une adénylpyrophosphatase.

Ces diverses considérations ont incité les chercheurs à persister dans leurs tentatives de séparation. C'est ainsi que POLIS et MEYERHOF<sup>5</sup> ont obtenu une préparation deux fois plus active que la myosine d'EDSALL dans le précipité formé dans celle-ci par le nitrate de lanthane, et PRICE et CORI<sup>6</sup> ont isolé du muscle une adénylpyrophosphatase *trente fois plus active* que la myosine d'EDSALL et *soluble dans l'eau*. Il est donc probable que l'activité pyrophosphatasique de la myosine est simplement liée à une impureté (albumine) difficile-

<sup>1</sup> Il y a sans doute lieu de rapprocher ces faits de la transformation, au cours de l'activité musculaire, de la *phosphorylase a en phosphorylase b* (inactive en l'absence d'ac. adénylique). Le rapprochement est d'autant plus intéressant que les propriétés électrocinétiques des phosphorylases a et b sont très voisines de celles des myosines. (G. T. CORI et C. F. CORI, J. biol. Chem. 158, 821 (1945). — A. GREEN, ibid. 158, 315 [1945].) Nous ne connaissons malheureusement pas la localisation morphologique de ces enzymes.

<sup>2</sup> ENGELHARDT et LJUBIMOV<sup>2</sup>, Nature 144, 668 (1939).

<sup>3</sup> D. M. NEEDHAM, Bioch. J. 36, 113 (1942). — SZENT-GYÖRGYI et collab., Stud. fr. the Inst. of med. Chem. Univ. Szeged 1 à 3 (1941 à 1943). — K. BAILEY, Bioch. J. 36, 121 (1942).

<sup>4</sup> H. M. KALCKAR, J. biol. Chem. 153, 355 (1944).

<sup>5</sup> B. D. POLIS et O. MEYERHOF, J. biol. Chem. 163, 339 (1946).

<sup>6</sup> W. H. PRICE et C. F. CORI, J. biol. Chem. 162, 393 (1946). Cet article était déjà sous presse lorsque, par une communication de M. C. F. CORI, nous avons appris que les conclusions de l'article de PRICE et CORI sont susceptibles d'autres interprétations. Voir: C. F. CORI, J. biol. Chem. 165, 395 (1946).

ment séparable des myosines proprement dites. L'affinité particulière des myosines pour les adénylpyrophosphatasées indique néanmoins la possibilité de l'existence de relations étroites entre le générateur d'énergie et la machine contractile, ce que l'on pouvait, il est vrai, supposer à priori, puis que d'autres méthodes indiquaient que la décomposition de l'A.T.P. était liée au raccourcissement de la machine; mais elle apporte une base objective à ces relations et des moyens d'étude *in vitro*. Malheureusement, la transposition de ces faits dans le domaine physiologique est très difficile et nécessite une très grande prudence. Les effets de l'A.T.P. sur certains fils de myosine par exemple ne sont le plus souvent encore qu'une curiosité: les fils préparés à partir de myosine d'EDSALL présentent, sous l'action de l'A.T.P., une légère diminution de tension (ENGELHARDT<sup>1</sup>); mais les fils préparés à partir d'actomyosine montrent, dans les mêmes conditions, une forte déshydratation amenant une diminution de la dimension des fils aussi bien dans le sens transversal que longitudinal (SZENT-GYÖRGYI<sup>2</sup>). L'A.T.P. n'est pas d'ailleurs le seul facteur qui puisse modifier la tension ou l'imbibition d'un fil de myosine: SZENT-GYÖRGYI obtient, avec des alcalis, des résultats analogues à ceux provoqués par l'A.T.P. et des variations de tension, ou de longueur, dans les conditions isotoniques, s'observent à la suite de l'action de divers sels ou d'agents hydratants (DUBUSSON<sup>3</sup>). Ces diverses observations, intéressantes en elles-mêmes, me paraissent sans valeur lorsque le débat s'étend aux myofibrilles, dont la structure est autrement complexe et organisée<sup>4</sup>.

Ce fut NEEDHAM<sup>5</sup> qui découvrit que l'A.T.P. diminue la biréfringence d'écoulement de la myosine d'EDSALL, de même que sa viscosité. Le phénomène est réversible: au fur et à mesure de l'hydrolyse spontanée de l'A.T.P., les phénomènes d'anisotropie réapparaissent. Cette observation est à rapprocher de celles qu'a faites BUCHTHAL sur des fibres musculaires isolées<sup>6</sup>, dont la biréfringence est diminuée sous l'influence de l'A.T.P. ou de l'A.D.P.; mais le phénomène est absent si les fibres sont préalablement intoxiquées par l'acide monoiodoacétique, bien qu'il soit possible de provoquer, dans celles-ci, comme dans les fibres normales, des contractions par application d'A.T.P. ou d'A.D.P.

<sup>1</sup> V. A. ENGELHARDT et collab., Biochimia 7, 205 (1942); Yale J. biol. Med. 15, 21 (1942); C. r. Acad. Sci. U.R.S.S. 30, 644 (1941).

<sup>2</sup> SZENT-GYÖRGYI et collab., Stud. fr. the Inst. of Med. Chem. Univ. Szeged 1 à 3 (1941-1943). — F. BUCHTHAL, A. DEUTSCH, G. G. KNAPPEIS und A. PETERSEN, Acta physiol. Scand. 13, 167 (1947).

<sup>3</sup> M. et A. DUBUSSON, Arch. intern. Physiol. 53, 29 (1943).

<sup>4</sup> D'ailleurs, les propriétés élastiques des fils de myosine les rapprochent non de celles du muscle au repos, mais plutôt du muscle contracté (M. DUBUSSON et A. M. MONNIER, Arch. intern. Physiol. 53, 230 [1943]).

<sup>5</sup> J. NEEDHAM, S. C. SHEN, D. M. NEEDHAM et A. S. C. LAWRENCE, Nature 147, 766 (1941).

<sup>6</sup> F. BUCHTHAL, A. DEUTSCH et G. G. KNAPPEIS, Acta physiol. Scand. 8, 271 (1944).

SZENT-GYÖRGYI<sup>1</sup> a confirmé l'observation de NEEDHAM sur la myosine et sur l'acto-myosine. Transposé en physiologie, cela signifierait que la combinaison A.T.P.-myosine représenterait le processus de raccourcissement et que l'hydrolyse de l'A.T.P. (ainsi au contact direct de l'adénylpyrophosphatase) «rechargerait» les molécules de myosine qui reviendraient ainsi à leur structure de départ. Mais alors, l'hydrolyse de l'A.T.P. serait concomitante de la décontraction, ce qui nous paraît en contradiction avec les faits exposés page 214: la thermogénèse devrait être surtout importante pendant le relâchement et l'on devrait constater une acidification pendant cette période; or, nous avons vu que c'est une alcalinisation que l'on enregistre et qu'elle correspond à l'hydrolyse du P.C. Et il faudrait alors admettre que l'énergie considérable dégagée dans les tout premiers instants de la contraction, soit libérée par une réaction fortement exothermique, encore inconnue, et que cette réaction amène en même temps une forte concentration en  $H^+$ , et d'autant plus que le  $p_H$  initial est plus élevé, ce qui correspond précisément au cas de l'A.T.P.<sup>2</sup>.

On le voit, l'étude, *in vitro*, de l'action de l'A.T.P. sur les protéines de la machine musculaire, indique à suffisance combien le métabolisme de ce générateur d'énergie doit être intimement lié aux propriétés physico-chimiques de la machine; mais il faut reconnaître que la transposition de ces faits en physiologie est encore fort difficile.

### III. Discussion

Quel que soit l'aspect sous lequel l'on considère les éléments du problème que nous venons de résumer, il ne paraît pas possible de les réunir sous une forme qui permette de suivre, à partir de la stimulation, pas à pas, les divers mécanismes qui se succèdent au cours de la contraction musculaire.

Il y a vingt ans, nos connaissances, en ce domaine, étaient encore peu étendues et il était relativement aisé d'élaborer une théorie élémentaire de la contraction. Nous en savons trop aujourd'hui pour nous permettre encore de voir les choses simplement. Nous sommes devant un problème extrêmement complexe et qui comprend encore trop d'incertitudes.

Mais en l'absence d'une théorie cohérente, il y a des faits essentiels, les uns déjà anciens, les autres plus récents, suffisamment probables pour mériter qu'on les détache de l'ensemble et qui constituent des bases suggestives. Elles me paraissent au nombre de quatre:

1<sup>o</sup> La portion contractile du muscle doit être construite de plusieurs protéines, dont les myosines, plus

<sup>1</sup> SZENT-GYÖRGYI et collab., Stud. fr. the Inst. of Med. Chem. Univ. Szeged 1 à 3 (1941-1943).

<sup>2</sup> Il y a d'ailleurs opposition entre les conclusions que l'on croirait pouvoir tirer de certaines observations d'ENGELHARDT et de NEEDHAM. Si la combinaison A.T.P.-myosine est à l'origine du raccourcissement, pourquoi le fil de myosine d'EDSALL s'allonge-t-il sous l'influence de l'A.T.P.?

ou moins associées entre elles (et avec des lipides), peut-être même en équilibre les unes avec les autres, et qui jouent, dans l'activité du tissu, des rôles dissemblables, puisque leur extractibilité ne se modifie pas parallèlement au cours de la fatigue anaérobique.

Le phosphagène est vraisemblablement accroché à cet édifice, qui consiste ainsi en un anion complexe indiffusible, dont les charges retiennent électrostatiquement la majeure partie du  $K^+$  du myone.

2<sup>o</sup> Les tout premiers instants de la contraction sont accompagnés d'une réaction très exothermique; la décontraction est, au contraire, un processus isotherme ou faiblement exotherme. Dans ces conditions, il est difficile d'admettre que le raccourcissement soit le résultat d'une diminution de l'énergie potentielle de l'édifice contractile, qui serait restituée, dans la décontraction, par un processus exothermique.

Cette brusque production d'énergie initiale est simultanée d'un accroissement dans la concentration en  $H^+$ . Pour cette raison, et d'autres que nous avons développées, c'est l'hydrolyse de l'A.T.P. qui doit constituer le générateur initial d'énergie.

3<sup>o</sup> La décontraction d'un muscle ne peut être considérée comme le résultat d'un simple retour, passif, à une position d'équilibre de l'édifice contractile, à la suite de la cessation du stimulus; elle s'effectue trop rapidement pour cela. La décontraction est couplée à l'hydrolyse du phosphagène. En cas de déficience du phosphagène (intoxication par l'acide monoiodoacétique), la décontraction se fait mal ou plus du tout (contracture LUNDSGAARD).

4<sup>o</sup> Il existe déjà, à l'heure actuelle, un grand nombre de faits résultant d'expériences faites *in vitro*, qui montrent les étroites relations qui doivent exister entre les protéines de l'édifice contractile, l'A.T.P. et l'A.T.P.-ase; malheureusement, la transposition de ces faits dans le domaine physiologique se heurte à d'innombrables difficultés. Nous sommes loin encore d'avoir, de la contraction musculaire, une connaissance suffisante pour interpréter la signification de tous ces faits.

### Summary

In the first chapter, the time relations between the chemical events and the development of tension in the muscle are analysed. It is shown that the records of  $p_H$  changes are the most useful among the various physical studies that have been made on muscles. The analysis leads to the following conclusions:

(a) there exists, at the very beginning of the contraction, a sudden release of energy (initial heat), synchronous with a decrease of  $p_H$ , which is very probably due to the hydrolysis of A.T.P.;

(b) the relaxation of the muscle is characterized by an increase of  $p_H$  which is due to the hydrolysis of P.C.;

(c) lactic acid is produced essentially during the period of rest.

In the second chapter, the chemical composition of the contractile machine is discussed. It is shown that many proteins take part in the constitution of the aniso-

tropic part of the muscle fibril:  $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\gamma$  myosins, actine, tropomyosin. Besides, muscle  $K^+$  is essentially retained in the same part of the fibril, by electrostatic forces which cannot be assumed by those proteins only. P.C. takes probably an important part in this phenomenon: P.C. must be bound to one or the other of the proteins of the muscle machine.

The activity of the muscle machine is reviewed in the third chapter. First of all, as regards the pre-contraction phenomenon (action potential, impedance change, pre-contraction relaxation,  $\rho_H$  changes and distribution of adenine compounds), the difficulties of linking together those different phenomena are indicated.

The contractile mechanism is now examined, so far as the changes in muscle proteins during fatigue are concerned. Some of them become insoluble, especially the  $\alpha$  and  $\gamma$  myosins; the mechanism of these profound changes is not yet explained but may be of particular importance in the knowledge of what happens in the muscle machine during activity.

Lastly, the relations between muscle proteins, A.T.P. and P.C. are summarized. Most of these relations result

from experiments made *in vitro*; the difficulties of transposing those facts into the physiological field are shown.

*Discussion.* It is not yet possible to make a clear history of the different events that happen after a stimulus has been applied to a muscle. The problem is still a difficult one. Only a certain number of important facts must be kept in mind and may be of help in guiding us in new experiments. Those facts seem to be:

(a) The contractile machine is a complex of many proteins, more or less linked together, with different parts to play in the course of the contraction. This is essentially shown by the changes which occur in some of them during activity.

Lipids and P.C. takes probably part in the structure of the machine.

(b) There are two distinct *active* phenomena in muscle activity: *contraction* and *relaxation*. A.T.P. hydrolysis is a contraction phenomenon; P.C. hydrolysis is a relaxation phenomenon.

## Chemische Beeinflussung der Zellteilung

Von F. E. LEHMANN, Bern<sup>1</sup>

### 1. Die Bedeutung der Zellteilung im Formbildungsgeschehen

Im Lebenszyklus jedes vielzelligen Lebewesens, insbesondere aber der Wirbeltiere, spielen die Zellteilungen vom Beginn der Entwicklung bis zum Tode eine wesentliche Rolle. Zunächst bildet sich aus der befruchteten Eizelle in einer Reihe von Zellteilungsschritten eine Keimblase mit zellreichen Arealen. Erst wenn der Wirbeltiergek im Stadium erreicht hat, kommen die eigentlichen Determinations- und Gestaltungsvorgänge in Gang, wiederum begleitet von zahlreichen Zellteilungen. Auch in den späteren Phasen der Embryonalentwicklung wie in den Wachstumsphasen der jugendlichen Organismen ist die Zellvermehrung in verschiedenen Organen noch sehr stark. Immerhin verlieren gewisse Zelltypen, wie die Ganglienzellen der Wirbeltiere, schon frühzeitig ihr Teilungsvermögen.

Während vieler Jahrzehnte ist die Bedeutung des Zellteilungsgeschehens für das Formbildungsgeschehen überschätzt worden. Man nahm fast allgemein an, daß z. B. beim Gastrulationsvorgang zunächst die Zellvermehrung stimuliert werde, die dann ihrerseits die charakteristische Formbildung bedinge. Von verschiedenen Autoren (insbesondere VOGT, PASTEELS und HOLTRETER) wurde aber gerade das Gegenteil gezeigt. Es kommt bei vielen topogenetischen Vorgängen nicht in erster Linie auf das Ausmaß der Zellteilungen an, vielmehr ist es der einem Keimbereich

innwohnende Zustand, sein morphogenetischer Funktionszustand (LEHMANN<sup>1</sup>), der allem übergeordnet ist. Er bewirkt primär Gestaltungsbewegungen, selbst ohne Beteiligung von Zellen (HOLTRETER<sup>2</sup>), und er löst auch eine angemessene Zahl von Zellteilungen aus.

Ähnliches gilt auch für gewisse Gewebe im erwachsenen Organismus, insbesondere Regenerationsblasteme und Geschwülste. Diese befinden sich ebenfalls, wie die embryonalen Gewebe, in einem besonderen Funktionszustand, zu dessen Kennzeichen unter anderen auch die erhöhte Teilungsbereitschaft gehört. Andere grundlegende Kennzeichen liefert uns ihr Stoffwechsel. In der Regel ist der Nukleinsäurererichtum gesteigert. Dies weist auch auf einen hohen Proteinumsatz (CASPERSSON<sup>3</sup>, BRACHET<sup>4</sup>) hin. Denn es scheint die Proteinvermehrung eng mit einem hohen Nukleinsäuregehalt zusammenzuhängen. Auch der Reichtum an SH-haltigen Proteinen dürfte für solche Gewebe typisch sein.

Wenn sich nun der Funktionszustand teilungsbereiter Gewebe in biochemischer Hinsicht wesentlich von dem ruhender Gewebe unterscheidet, dann drängt sich die Frage auf, ob die teilungsbereiten Gewebe eine andersartige chemische Empfindlichkeit besitzen. Man kann erwarten, daß es Stoffe gibt, welche die Leistungen der teilungsbereiten Gewebe tiefgreifend hemmen, ohne die Tätigkeit mitosearmer Gewebe wesent-

<sup>1</sup> F. E. LEHMANN, Einführung in die physiologische Embryologie. Birkhäuser, Basel 1946.

<sup>2</sup> J. HOLTRETER, J. exp. Zool. 94, 281 (1943).

<sup>3</sup> T. CASPERSSON, Naturwiss. 29, 33 (1941).

<sup>4</sup> J. BRACHET, Embryologie chimique. Masson, Paris 1945.

<sup>1</sup> Vortrag, gehalten vor der Naturforschenden Gesellschaft Bern am 22. November 1946.