

периодичность нарушается, период 429 Å исчезает и заменяется слоевыми линиями, отвечающими 360—380 Å. Вместе с тем период 143 Å сохраняется. Эти явления также можно

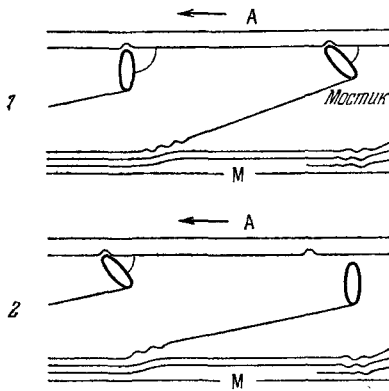


Рис. 5.13. Изменение угла между мостиком и тонкой нитью. 1 и 2—последовательные моменты движения; А—актин, М—миозин.

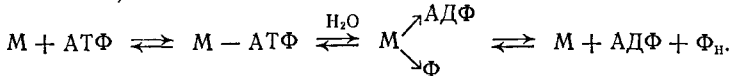
объяснить изменениями в расположении мостиков при сохранении структуры толстой нити.

Описанная структурная картина, находящаяся в полном согласии со скользящей моделью, может считаться надежно установленной. Физическая теория мышечного сокращения должна основываться на скользящей модели как на опытном факте. Одновременно теория, задачей которой является молекулярное истолкование особенностей мышечного сокращения, должна наряду со структурными данными учитывать и объяснять результаты

биохимических и биофизических (физиологических) экспериментальных исследований. Структурные, биохимические и биофизические исследования — три источника информации о строении и функции мышц.

§ 5.3. БИОХИМИЯ И МЕХАНИКА МЫШЦЫ

Многолетние работы биохимиков позволяют сегодня определить важнейшие химические процессы в мышце. Основой биохимии мышцы является уже упомянутая выше (см. стр. 218) ферментативная активность миозина (его способность катализировать гидролитическое расщепление АТФ), открытая Энгельгардтом и Любимовой. Схема этой важнейшей реакции следующая (М — миозин):

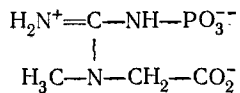


Эта реакция сильно зависит от состава ионной среды и от присутствия двухвалентных катионов. В мышце она реализуется при физиологическом значении рН 7,4. Для реакции *in vitro* необходимо присутствие ионов Ca^{++} , она реализуется оптимальным образом при концентрации Ca^{++} , равной или несколько превышающей концентрацию АТФ. Ионы Mg^{++} ингибируют АТФ-азную активность миозина *in vitro*.

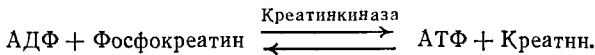
В мышце миозин функционирует при взаимодействии с актином (как уже сказано, через мостики ТММ) в актомиозиновом комплексе. В этих условиях ионы Mg^{++} оказывают активирующее действие. Для АТФ-азной активности *in vivo* необходимы и кальций, и магний (см. работу [35]).

Возбуждение (активация) скелетной поперечно-полосатой мышцы происходит в результате передачи на нее нервного импульса. Сокращение может быть инициировано и искусственным электрическим импульсом. По-видимому, действие импульса приводит к увеличению концентрации ионов Ca^{++} , взаимодействующих с белками фибриллы. Каждая фибрилла окружена сложной системой продольных и поперечных тонких сосудов — саркоплазматическим ретикулумом. С помощью меченых атомов Ca^{45} доказано, что подача нервного или электрического импульса вызывает выход ионов Ca^{++} из ретикулума в жидкость, омывающую белковые нити, — в саркоплазму. Это — конечный результат деполяризации определенных участков мышечной мембраны ацетилхолином, выделяемым в синапсах (см. стр. 206) [28, 36]. Молекулярный механизм выделения кальция пока неизвестен. Концентрация свободных ионов Ca^{++} в релаксированной мышце очень мала, вероятно меньше 10^{-7} — 10^{-8} М. При активации она повышается на 2—3 порядка.

В течение длительного времени не удавалось доказать прямыми опытами пропорциональность между производимой мышцей работой и расходом АТФ вследствие АТФ-азной активности актомиозина. Дело в том, что АТФ немедленно образуется вновь из АДФ в результате отщепления фосфатной группы от фосфокреатина



Наряду с приведенной выше реакцией идет реакция Ломанна



Еще недавно в ряде работ АТФ в мышце рассматривалась всего лишь как пластификатор или как вещество, расходуемое не при сокращении мышцы, а при ее релаксации, т. е. при возвращении в состояние покоя (см. [36]). Однако в экспериментах последних лет непосредственно доказано, что АТФ расщепляется именно при сокращении мышцы. Был найден реагент — фтординитробензол — ингибирующий креатинкиназу и, следовательно, прекращающий реакцию Ломанна. Вместе с тем фтординитробензол не влияет на сокращение мышцы и на первую реакцию. С помощью этого реагента удалось установить, что АТФ рас-

шепляется как при *одиночном сокращении* мышцы (twitch), так и при *тетаническом (столбнячном) сокращении*. С другой стороны, можно заблокировать йодацетатом обратную реакцию образования фосфокреатина из креатина. Тогда расход фосфокреатина характеризует количество АДФ, образующееся при сокращении. Доказано, что количества расщепляемой при сокращении мышцы АТФ соответствуют убыли фосфокреатина в реакции Ломанна (см. [20, 28, 29]).

Релаксация мышцы ранее связывалась с действием некоего фактора, названного *фактором Марша — Бендолла*. В дальнейшем выяснилось, что этот фактор, действие которого наблюдалось и *in vitro*, состоит из фрагментов саркоплазматического ретикулума и релаксация определяется уходом ионов Ca^{++} в ретикулум из саркоплазмы.

Таким образом, ионы Ca^{++} регулируют сократительные процессы в мышце. По-видимому, это происходит при непосредственном участии тропонина и тропомиозина (см. стр. 223). В отсутствие Ca^{++} тропонин в комплексе с тропомиозином ингибирует взаимодействие актина с миозиновыми мостиками. Кальций, поступивший в саркоплазму, связывается с тропонином и прекращает его ингибирующее действие. Следовательно, кальций играет роль дерепрессора и переводит тонкую нить из неактивного в активное состояние [26, 37, 38, 205].

В работе [39] предложена теоретическая модель, объясняющая кинетику развития натяжения в мышечном волокне при наложении на его мембрану деполяризующего напряжения. Деполяризация вызывает переход ионов Ca^{++} из ретикулума в саркоплазму. Эта работа изложена в § 5.8.

Биохимия мышцы — обширная и сложная область. Здесь мы ограничиваемся лишь самыми краткими сведениями, необходимыми для понимания физики мышечного сокращения. Мы еще вернемся к этим процессам при рассмотрении биоэнергетики мышцы (подробное изложение биохимии мышцы см. в [20, 40]).

Обратимся теперь к другой группе фактов — к механическим свойствам мышцы, изученным в серии многолетних биофизических работ Хилла (см. [41]), а также ряда других авторов.

Термин «сокращение» употребляется применительно к мышце в двух смыслах. *Изометрическое сокращение* происходит в мышце при ее фиксированной длине, причем развивается напряжение без укорочения. Это напряжение можно измерить. Наоборот, *изотоническое сокращение* означает *укорочение* мышцы при постоянной нагрузке. В этом случае мышца производит работу, подымая груз.

Экспериментальная методика точных измерений зависимости скорости изотонического сокращения от нагрузки, измерений напряжения, развиваемого при изометрическом сокращении, а так-

же методика калориметрических измерений теплообмена мышцы при ее сокращении была развита в классических работах Хилла [42—45] и в дальнейшем не раз усовершенствовалась. На рис. 5.14 изображена схема установки, применяемой в исследованиях мышцы [46]. Основным устройством служит рычаг, к одному концу которого легкой цепью прикреплена мышца *М*. Другой конец мышцы закреплен. Сокращение стимулируется электродами *Э*. При изучении одиночных изотонических сокращений мышца нагружается в положении *Р*. Напряжение определяется

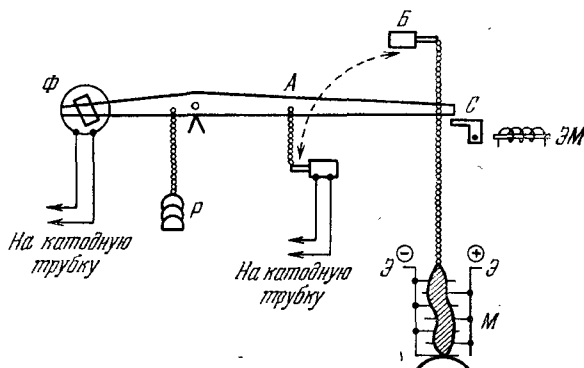


Рис. 5.14. Схема установки для изучения сокращения мышцы.
Объяснение в тексте.

с помощью датчика, находящегося в положении *А*. При измерении изометрического напряжения датчик переводится в положение *Б*. Изотоническое сокращение определяется по движению другого конца рычага, фиксируемому с помощью фотоэлемента *Ф*. Стопор *С*, контролируемый электромагнитом *ЭМ*, применяется для того, чтобы поддерживать желаемую длину мышцы или освобождают изометрически сокращаемую мышцу до желаемой степени. Опыты с портяжной мышцей лягушки показывают, что в первые 15 мс после возбуждения одиночного изометрического сокращения происходит ряд изменений, определяемых процессом выделения ионов Ca^{++} из саркоплазматического ретикулума. Затем напряжение начинает расти, достигая своего максимума через 170 мс (при 0°C). Далее оно падает, исчезая полностью более чем через 1 с. При изотоническом сокращении укорочение убывает с ростом груза *Р*; его максимум достигается тем раньше, чем больше этот груз. Затем происходит релаксация к исходному состоянию, тем более длительная, чем меньше груз. Развитие изотонического напряжения в мышце следует практически той же временной кривой, что и развитие изометрического напряжения.

Хилл установил эмпирически основное характеристическое уравнение механики мышечного сокращения [42]. Оно связывает стационарную скорость изотонического сокращения, укорочения, V с нагрузкой P и имеет гиперболическую форму

$$V = b \frac{P_0 - P}{P + a} \quad \text{или} \quad P = \frac{bP_0 - aV}{V + b}; \quad (5.19)$$

здесь P_0 — максимальная сила, развиваемая мышцей, или максимальный груз, удерживаемый мышцей без ее удлинения, b и a — константы. При $P=0$ скорость укорочения максимальна

$$V_{\max} = b \frac{P_0}{a}. \quad (5.20)$$

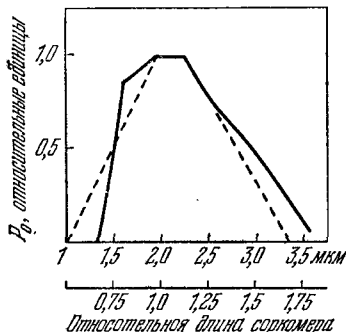


Рис. 5.15. Зависимость максимальной силы от длины саркомера.

Сплошная линия — данные [48, 49], пунктир — данные [50]. P_0 измерено в относительных единицах.

Мы будем исходить из уравнения Хилла, сама простота которого заставляет думать, что оно отражает сравнительно простые физические закономерности, лежащие в основе сокращения.

Опыт показывает, что константа b , имеющая размерность скорости, быстро возрастает при увеличении температуры. Так, при нагревании на 10° вблизи 0°C b увеличивается вдвое. Константа a составляет от $0,25P_0$ до $0,4P_0$. Следовательно, V_{\max} больше b в 2,5—4 раза.

Уравнение Хилла (а также уравнение Обера) справедливо лишь в условиях стационарного укорочения, идущего с постоянной скоростью. Вместе с тем область его применения ограничивается длинами мышцы, близкими к физиологическим. Дело в том, что максимальная сила P_0 зависит от длины саркомера — от степени его укорочения или удлинения. На рис. 5.15 приведены результаты измерений зависимости P_0 от относительной длины саркомера в отдельном мышечном волокне по данным работ [48, 49] и по более новым данным [50]. Эта зависимость легко объясняется на основе скользящей модели. P_0 имеет наи-

Напротив, при $P = P_0$ находим $V = 0$. При $P > P_0$ мышца уже не укорачивается, но удлиняется. Это удлинение не следует уравнению (5.19).

Обер предложил другое эмпирическое уравнение [47]

$$V = B \ln \frac{P_0 + P_1}{P + P_1}, \quad (5.21)$$

где B и P_1 — константы. P_1 имеет смысл малой «внутренней силы трения», препятствующей укорочению.

большее значение и отвечает некоторому плато на рис. 5.15 при длинах, близких к физиологической. Этому соответствует полное перекрывание нитей актина и ТММ-«головок» миозиновых нитей и, следовательно, возможность образования максимального числа мостиков (см. рис. 5.12, *а*). При больших длинах саркомеров степень перекрывания и число возможных мостиков убывают (см. рис. 5.12, *б*). Соответственно убывает и P_0 . Наконец, при больших укорочениях нити деформируются (рис. 5.12, *в*) и P_0 снова падает. Уравнение Хилла справедливо в области плато, в области наибольших P_0 , т. е. при длинах саркомера примерно от 1,7 до 2,5 мкм или при относительных длинах от 0,9 до 1,25. Величина P_0 мало зависит от температуры, по-видимому, слегка увеличиваясь с ее ростом. Это относится и к константе a , пропорциональной P_0 .

Механические свойства мышцы изучаются как при одиночных сокращениях, так и при тетаническом сокращении. Единичный нервный или электрический импульс вызывает одиночное сокращение. При достаточно частых импульсах, подаваемых подряд (скажем, при 15 импульсах в 1 с), одиночные сокращения объединяются в тетаническое сокращение, так как каждый следующий импульс попадает в рефрактерный период предыдущего (см. стр. 168). Иными словами, предшествующее возбуждение еще не успевает отрелаксировать.

Пользуясь уравнением Хилла, легко вычислить работу, производимую мышцей при одиночном или тетаническом сокращении. Работа равна

$$W = P V t = b P t (P_0 - P) / (P + a). \quad (5.22)$$

Зависимость W от P имеет колоколообразную форму; W обращается в нуль при $P = P_0$ и при $P = 0$ и достигает максимума при $P = [a(P_0 + a)]^{1/2} - a$ и (так как $a = 0,25P_0 - 0,40P_0$) при $P = 0,31P_0 - 0,35P_0$.

Согласно скользящей модели за напряжение, развиваемое мышцей, целиком ответственны нити актина и миозина и Z-диски. Все эти элементы не вполне жестки, они обладают некоторой податливостью. Конечные саркомеры мышечного волокна связаны с соединительной тканью сухожилий и здесь также имеется податливость, пластичность. Одновременно эти элементы вносят упругость. Однако общий вклад их упругих и пластических деформаций не превышает 3% от деформации мышцы. Все же следует рассматривать мышцу как вязкоупругое тело. Как мы увидим, уравнение Хилла описывает только вязкое течение в мышце, но не учитывает ее упругости. Феноменологическое модельное описание вязкоупругих свойств мышцы было также предложено Хиллом [41—45, 51]. Он пришел к выводу, что актив-

ная мышца содержит недемпфированный упругий элемент и последовательно соединенный с ним демпфированный упругий элемент. Покоящаяся мышца характеризуется только упругостью. В дальнейшем анализ вязкоупругих свойств мышцы привел к выводу о существовании второго упругого элемента, параллельного первым двум [52]. Формальные модели, описывающие такую систему, — это комбинации модели Фойгта и модели Максвелла (рис. 5.16) [52, 53].

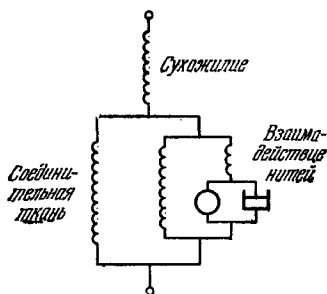


Рис. 5.16. Возможная механическая модель мышцы.

Модель Фойгта представляет собой упругий элемент, соединенный параллельно с демпфирующим элементом, модель Максвелла — те же элементы, соединенные последовательно. Модели такого рода были применены для интерпретации экспериментальных результатов Бухталем и Кайзером [54]. Для этих целей можно воспользоваться и эквивалентными электрическими моделями [53].

Исследование вязкоупругих свойств мышцы особенно существенно при выяснении ее кинетики в нестационарном режиме. Эти вопросы рассматриваются в § 5.6.

Максимальное напряжение P_0 поперечно-полосатой икроножной мышцы лягушки имеет порядок величины $3 \cdot 10^6$ дин/см², что соответствует $3 \cdot 10^{-7}$ дин на тонкую нить. Предполагая, что каждый единичный элемент содержит одну молекулу миозина и каждый цикл замыкания и размыкания мостика сопровождается расщеплением одной молекулы АТФ, энергия которой используется на 50%, получаем следующие характеристики единичного элемента [55]:

Развиваемая сила	$3 \cdot 10^{-7}$ дин
Перемещение	10^{-6} см
Потребляемая энергия	$2 \cdot 3 \cdot 10^{-13}$ эрг ($15k_B T$)
Время цикла	1 мс

§ 5.4. ТЕРМОМЕХАНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МЫШЦЫ

Одновременно с производимой работой укорачивающаяся мышца выделяет тепло. Тепло выделяется и при изометрическом сокращении. При релаксации изотонического напряжения падающий груз производит над мышцей работу. Эта работа также превращается в тепло.

Точные эксперименты, проведенные с помощью чувствительных термомпар [43, 44], позволяют разделить выделяемое тепло