

§ 5.5. ТЕОРИИ МЫШЕЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ

Оплатак развил феноменологическую теорию стационарного мышечного сокращения, основанную на неравновесной термодинамике [68]. Теория исходит из рассмотрения сокращения как пластического течения — движения скользящей модели с трением. Уравнение Хилла (5.19) не выводится из теоретических положений, но используется как опытный факт. Рассматривается скорость химической реакции, скорость расщепления АТФ, $\dot{\xi}$ и скорость укорочения V . С помощью уравнения Хилла $\dot{\xi}$ связывается с нагрузкой P . Получаемое уравнение имеет вид

$$\dot{\xi} = \frac{\dot{\xi}_0}{P_0} P + \frac{\dot{\xi}_m}{V_{\max}} V = \frac{\dot{\xi}_0}{P_0} P + b \frac{\dot{\xi}_m}{V_{\max}} \frac{P_0 - P}{a + P}. \quad (5.33)$$

У разных животных V_{\max} варьирует в 240 раз, P_0 меняется от 0,5 до 4 кГ/см² (см. [69, 70]). Анализ экспериментальных данных показывает, однако, что сократительная сила f_0 , развиваемая одним мостиком, примерно постоянна и, следовательно, молекулярный процесс, генерирующий эту силу, один и тот же для разных мышц. В теории вычисляется сопряжение химического и механического потоков [71]. Влияние груза на средство объясняется тем, что связывание ионов Ca^{++} зависит от изменения длины цепей тропомиозина при изменении нагрузки. В области $0,17P_0 < P < P_0$ средство растет с грузом — поведение мышечных белков противоположно поведению коллагена, у которого связывание ионов уменьшается с увеличением нагрузки [72]. Связывание ионов Ca^{++} нативными цепями тропомиозина способствует более вытянутому их состоянию. Нагрузка контролирует химические процессы в мышце посредством регуляторных белков [73]. (Дальнейшие подробности, относящиеся к этой феноменологической теории, см. в оригинальных работах [68, 74].)

История модельных теорий мышечного сокращения весьма поучительна. В ней отразились различные идеи молекулярной биофизики.

Первоначально, до установления скользящей модели, в ряде теоретических работ исследовалась полиэлектролитная модель (см. стр. 215). Райзман и Кирквуд [75] предположили, что сократительным элементом мышцы служит белковая нить, причем некоторые из аминокислотных остатков фосфорилируются за счет АТФ. При этом нить заряжается отрицательно и удлиняется. Таким образом, АТФ ответственна за релаксацию. При расщеплении АТФ нить теряет свои заряды и сокращается. Наоборот, Моралес и Боттс [76, 77] предположили, что сократительная белковая цепь заряжена положительно (ионы Ca^{++}). Благодаря сорбции АТФ эти заряды компенсируются и нить укорачивается.

В мышце действует «энтропийная» упругая сила, подобная силе, определяющей упругость каучука. Предлагались и другие гипотезы, основанные на свойствах полиэлектролитов — на свертывании и развертывании белковых цепей, вызываемых изменениями заряда.

Помимо того, что эти теории противоречат ряду описанных выше фактов, учитываемых в скользящей модели, весьма трудно совместить возможные электростатические эффекты в среде, представляющей собой децинормальный солевой раствор, с большими мышечными силами. P_0 составляет, как мы видим, несколько кГ/см^2 — достаточно вспомнить достижения тяжелоатлетов. Термомеханические свойства мышцы также нельзя объяснить в рамках полиэлектролитной модели.

Астбери рассматривал сокращение мышцы как результат конформационного превращения в миозине, возникающего при его взаимодействии с актином [78]. В этой работе не делались какие-либо попытки объединить биохимию и биофизику мышцы, но общая идея, высказанная Астбери, сохранила свое значение.

Френкель предложил трактовать мышечное волокно как резину [79]. Сокращение волокна возникает потому, что увеличивается его модуль упругости. Модуль упругости резины тем больше, чем выше степень вулканизации каучука, т. е. чем больше сшивок введено между цепями. Френкель считал, что сшивки в мышце создаются молекулами АТФ.

В работах [80—82] исследовались вязкоупругие свойства полимерных материалов. Вязкое течение в таких веществах возникает в результате разрыва и образования сшивок под действием теплового движения. Бухталь и Кайзер [54] применили предположения о вязком течении, требующем энергии активации, к мышечному сокращению. Работы [54] и [79] сегодня представляют главным образом исторический интерес, но рассмотрение скользящей модели, основанное на теории внутреннего трения Эйринга, оказывается весьма перспективным (см. § 5.6).

Эйдус считал, что мышечное сокращение вызывается силами поверхностного натяжения в капиллярной системе соприкасающихся миозиновых и актиновых нитей, погруженных в саркоплазму [83]. АТФ лишь изменяет поверхностное натяжение. В этой работе уже фигурирует скользящая модель, однако исходное предположение о непрерывных контактах между актином и миозином опровергается опытом. Позднее Гамов, видимо, не знакомый с работой Эйдуса, высказал ту же идею, но, в отличие от Эйдуса, в чисто качественной форме [84].

Другая группа работ опирается на скользящую модель, но предполагает непрерывные электростатические взаимодействия между толстыми и тонкими нитями. В этих работах по существу отвергается мостиковое взаимодействие миозина с актином. Так,

в модели Спенсера и Уортингтона [85] возбуждение мышцы означает сообщение нитям актина зарядов, противоположных зарядам на миозине. Эти заряды перемещаются вдоль нитей актина и функция АТФ сводится к пластификации. Работа [85] не имеет серьезного физического обоснования.

Наличие электростатического дальнего действия между нитями предполагается и в ряде других, более новых работ. Драгомир [86] вводит эти силы для объяснения сохранения объема мышцы при укорочении. В работе [87] рассматривается электрический двойной слой в саркомере. В статье [88] указывается, что электростатические и дисперсионные силы должны быть существенны для поддержания «миофибрилльной решетки», но авторы сами приходят к выводу о недостаточности такого объяснения.

Ни в одной из работ этого направления не дано количественное истолкование поведения мышцы.

Следующая группа исследований связана с представлениями о миграции энергии в мышечном сокращении. Сцент-Дьёрдьи, сделавший очень много для биохимии мышцы [89], выдвинул своеобразную гипотезу о природе сокращения [90]. Особо важная роль приписывается воде. Миозин поддерживается в растянутом состоянии специфически растянутой водной структурой. Ее разрушение вызывает укорочение, а восстановление структуры — релаксацию. Энергия, необходимая для разрушения водной структуры, подается АТФ. Сцент-Дьёрдьи считал, что быстрое превращение объясняется миграцией энергии по квазикристаллической сетке воды, резонансом энергетических переходов. Его гипотеза спекулятивна — нет никаких доказательств существования специальной водной структуры в мышце и миграции энергии по этой структуре. Гипотеза Сцент-Дьёрдьи не согласована с результатами электронно-микроскопических и термомеханических исследований.

Много позже Мак-Клэйр вновь обратился к рассмотрению резонансного переноса «молекулярной энергии» в мышце [91]. Давыдов предположил, что перенос энергии происходит путем распространения *солитона* — одиночной, не диссипирующей волны колебательного возбуждения C=O-связей в α -спиралях миозина. В результате толстая нить изгибается, обеспечивая периодическое замыкание мостиков [92]. Экспериментальных подтверждений эти теории пока не имеют.

Можно думать, что электронно-конформационные взаимодействия (см. [1], стр. 146) имеют существенное значение в мышечном сокращении. Толкающее или тянущее усилие в мышце, где бы оно ни было локализовано, возникает в результате конформационного превращения, которое инициируется ионами Ca^{++} , т. е. вызывается электронными, зарядовыми, взаимодействиями [93].

Более существенные работы исходят из представлений о фазовых переходах в мышце. В 1948 г. Энгельгардт высказал интересную идею о природе сокращения [94]. Предполагается, что в покоящейся мышце белок находится в упорядоченном кристаллическом состоянии. Сокращение мышцы происходит в результате плавления белковых кристаллов. Активной фазой является релаксация, а не сокращение. Роль сократительного белка состоит в сопротивлении сжатию, роль АТФ — в воздействии на предполагаемый фазовый переход. Более подробно эта идея была развита Энгельгардтом в работе [95].

Сходная идея была сформулирована Прайором [96]. Выдвигал ее в своих теоретических работах и Т. Хилл [97]. В модифицированной форме эти представления сохранили свое значение и в настоящее время. Флори также исследовал мышечное сокращение, исходя из идеи о фазовых переходах [98]. В статьях [99, 100] излагается косвенное экспериментальное подтверждение этих представлений. Авторы цитируемых работ установили, что резкое укорочение под действием АТФ глицеринизированных мышечных волокон, погруженных в смеси этиленгликоля и воды, начинается лишь с определенного состава смеси.

Нужно упомянуть, наконец, о попытках скомбинировать на модели относительное скольжение нитей актина и миозина с их свертыванием [101]. Такого рода попытки не привели к убедительным результатам.

После разработки скользящей модели и установления факта мостикового взаимодействия миозина с актином развитие теории мышечного сокращения стало связано, главным образом, с наглядным моделированием этого взаимодействия. Дэвис предложил молекулярное истолкование сокращения [102]. ТММ-выступ может существовать в двух конформациях. В отсутствие ионов Ca^{++} белок находится в неупорядоченной, но вытянутой форме вследствие отталкивания между $\text{Mg} \cdot \text{АТФ}^-$, присоединенным к активному центру, и отрицательными зарядами, расположенными по соседству. При активации поступивший в саркоплазму ион Ca^{++} присоединяется к связанной АТФ и образует химическую или хелатную связь с молекулой АДФ, находящейся на активном центре актина. Ионы кальция нейтрализуют заряд АТФ и уничтожают отталкивание. ТММ-выступ испытывает конформационное превращение, сокращается и освобождает энергию, запасенную в вытянутой конформации. Такое сокращение вызывает подтягивание нити актина на один шаг и одновременно переносит присоединенную АТФ в область гипотетического активного центра миозиновой АТФ-азы. АТФ рвщепляется, и мостик, созданный ионом, разрывается. Далее процесс повторяется вновь. Количественные оценки параметров сокращения, следующие из этой модели, не противоречат опыту.

Однако модель встречается с серьезными трудностями. Она не объясняет, каким образом используется энергия АТФ. Непонятно, как Ca^{++} образует мостик, если Mg^{++} уже присоединен к АТФ (см. также [28, 103]).

Тономура и сотрудники предложили мостиковую модель, более обоснованную биохимически [20, 104]. Схематическое изображение модели приведено на рис. 5.19 и 5.20. Сформулируем основные исходные положения. 1. Сокращение связано с фосфорилированием и дефосфорилированием миозина. В частности, прямой гидролиз фосфориамиозина активирует миозин. 2. Форма «головки» молекулы миозина изменяется при добавлении АТФ. 3. Связь F-актин — миозин легко расщепляется с образованием комплекса миозин — АТФ при высоких концентрациях АТФ или комплекса миозин — фосфат — АДФ при низких концентрациях АТФ. Прочность связи зависит от конформаций миозина и комплекса F-актина с регуляторным белком, конформация которого контролируется следами Ca^{++} . 4. Полный цикл происходит вследствие расщепления связи миозин — F-актин после конформационного превращения «головки» миозина, вызванного выделением энергии. Связь восстанавливается, когда молекула миозина возвращается в свою исходную форму. Как показано на рис. 5.20, Тономура предполагает различную функциональность S-1A и S-1B частей ТММ.

Наглядные модели Дэвиса и Тономуры требуют детального молекулярного обоснования. Конформационные явления в мышце и в мышечных белках изучены пока недостаточно. Установлено, что АТФ и АДФ изменяют поглощение света ТММ в области 280 нм. Конформационное превращение в миозине, индуцируемое АТФ, следует из опытов по химической модификации миозина, а также из опытов по рассеянию рентгеновых лучей под малыми углами и опытов с флуоресцентными и спиновыми метками (см. [209, 210]). Установлены также конформационные изменения актина [24, 105—109, 211]. Ясно, что конформационные превращения могут быть связаны с фазовыми переходами (см. [110, 111]).

Можно думать, что изложенные выше идеи Энгельгардта, Флори и др. имеют прямое отношение к делу. Выше уже говорилось о жидко-кристаллических свойствах сократительных белков (см. стр. 223). Жидко-кристаллическое состояние сократительных фибрилл устойчиво в широком диапазоне условий. В этом диапазоне реализуется полиморфный фазовый переход типа порядок — порядок. Показано, что структура фибриллярного актина значительно устойчивее, чем структура ансамбля из этих фибрилл. То же относится к тропомиозину. Результаты, полученные на модельных жидко-кристаллических системах, согласуются с результатами структурных исследований мышц.

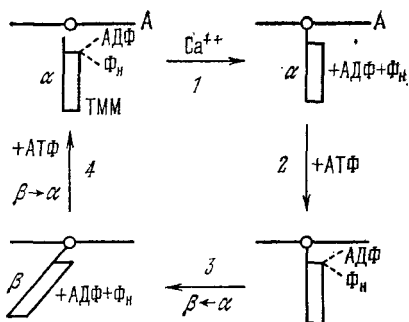


Рис. 5.19. Схема, иллюстрирующая работу мостика.

A—F-актин, TMM—выступ тяжелого меромиозина, α и β —конформации TMM. 1—поступление Ca^{++} и образование мостика, 2—фосфорилирование, 3—дефосфорилирование и конформационный переход; 4—разрыв мостика в результате присоединения АДФ и Φ_H (спонтанный конформационный переход).

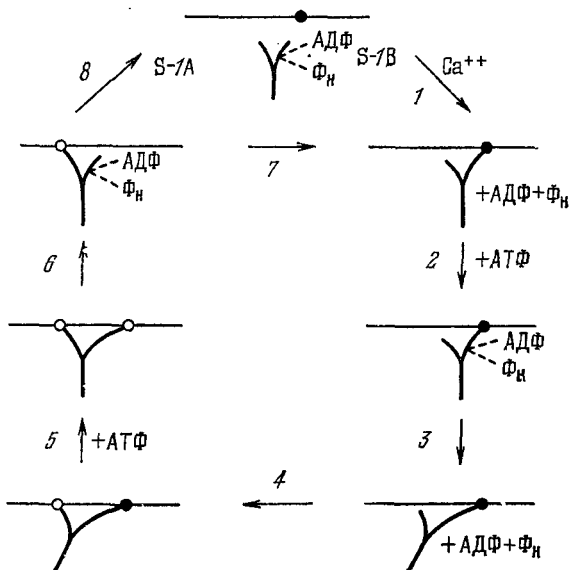


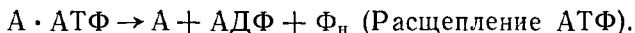
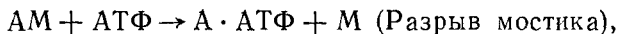
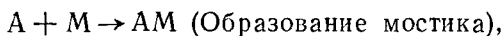
Рис. 5.20. Детализированная схема, иллюстрирующая работу мостика.

S-1B—часть «головки» миозина, содержащая активный центр АТФ-азы и центр связывания с F-актином, S-1A содержит только центр связывания с F-актином. 1—поступление Ca^{++} , связывание S-1B, 2—фосфорилирование, 3—дефосфорилирование, конформационный переход, скольжение, 4—связывание S-1A, 5—образование комплекса миозина с АДФ и Φ_H , 6—диссоциация связи S-1B, спонтанный конформационный переход, 7—обмен связи S-1A \rightarrow S-1B, 8—разрыв мостика.

В процессе укорочения мышцы меняется период решетки, построенной из протофибрилл. При движении решетки тонких нитей в решетку толстых нитей тетрагональная симметрия заменяется гексагональной, т. е. решетка тонких нитей претерпевает полиморфный переход [106—109].

Дальнейшее изучение этих явлений весьма актуально. Мы еще не располагаем убедительной молекулярной картиной мышечного сокращения. Другие конкретные модели поведения мостика миозин — актин предложены в работах [112—114].

Первая попытка построить количественную физическую теорию, основанную на мостиковой — скользящей модели, принадлежит А. Хаксли [115]. Предполагается, что активный выступ ТММ (обозначаемый далее М) осциллирует на некотором протяжении вдоль тонкой нити, а активный центр актина А фиксирован неподвижно. Реакции имеют вид



Константам скоростей двух первых реакций приписываются определенные зависимости от расстояния между А и М вдоль миофибриллы. Решение учитывает относительное перемещение А и М при укорочении саркомера.

При надлежащем подборе нескольких параметров Хаксли получил численное согласие механических характеристик мышцы с результатами их вычисления по уравнению Хилла (см. также [116]).

Теория А. Хаксли была упрощена и усовершенствована Децчеревским [117]. В его работе рассматриваются три состояния мостиков: замкнутые мостики, развивающие тянущую силу, замкнутые мостики, тормозящие скольжение нитей, и разомкнутые мостики. Мостики замыкаются независимо друг от друга и тянут нити, вызывая активное сокращение; далее те же мостики тормозят движение, так как нити переместились, и, наконец, мостики разрываются. Обозначив через n_0 полное число активных ТММ-выступов в половине толстой нити, через n — число тянущих и через m — число тормозящих мостиков, можно написать следующие кинетические уравнения:

$$\dot{n} = k_1 (n_0 - n - m) - \frac{v}{L} n, \quad (5.34)$$

$$\dot{m} = \frac{v}{L} n - k_2 m. \quad (5.35)$$

Здесь v/L — константа скорости превращения тянущих мостиков в тормозящие, равная скорости относительного перемещения ни-

тей v , деленной на расстояние L между двумя соседними активными центрами актина, на которых может быть замкнут мостик. К этим уравнениям добавляется выражение второго закона Ньютона

$$M\dot{v} = f_0(n - m) - fn_0, \quad (5.36)$$

где M — перемещаемая масса, f_0 — сила, развиваемая одним тянущим мостиком, f — внешняя сила (нагрузка), приходящаяся на один мостик. В сущности, уравнение (5.36) описывает движение с трением (ср. стр. 247), выраженным как $f_0 m$. В стационарных условиях $\dot{n} = \dot{m} = 0$ и $\dot{v} = 0$. Исключая из (5.34) — (5.36) n , m и n_0 , находим для стационарного состояния

$$(f + a)v = b(f_0 - f). \quad (5.37)$$

Это уравнение совпадает с характеристическим уравнением Хилла (5.19). Все величины в (5.37) отнесены к одному мостику, v — скорость укорочения в половине саркомера. Константы a и b выражаются через k_1 , k_2 , f_0 и L следующим образом:

$$a = \frac{k_1}{k_1 + k_2} f_0, \quad (5.38)$$

$$b = \frac{k_1 k_2 L}{k_1 + k_2} = a k_2 \frac{L}{f_0}. \quad (5.39)$$

Итак, эмпирическое уравнение Хилла выведено теоретически на основе модельных представлений. Этот вывод показывает, что уравнение Хилла отвечает стационарному скольжению нитей с силой трения, пропорциональной скорости. В самом деле, если $\dot{m} = 0$, то из (5.35) следует

$$m = \frac{v}{k_2 L} n,$$

и второй закон Ньютона переписется в виде

$$M\dot{v} = f_0 n - \frac{f_0 n}{k_2 L} v - fn_0. \quad (5.40)$$

Дещеревский впервые вывел теоретически уравнение Хилла. Мы видим, что цикл Дещеревского не включает обратных процессов. При их учете получаем (см. стр. 61)

$$k_1 k_2 \frac{v}{L} = k_{-1} k_{-2} k_{-3},$$

и если k_{-1} , $k_{-2} \ll k_1, k_2$, то $k_{-3} \gg v/L$.

Должен быть, следовательно, второй цикл, приводящий в движение цикл Дещеревского. Этот второй цикл — замкнутая цепь химических превращений, в ходе которых расщепляется АТФ. Теория Дещеревского дает правильное стационарное

решение для изотонического сокращения. Однако она не объясняет развитие напряжения при изометрическом сокращении.

Подробный анализ теории А. Хаксли содержится в работе [118].

Т. Хилл, исходя из ранее развитой им теории фазовых переходов в линейных регуляторных системах [119], предложил рассматривать сокращение саркомера как фазовый переход первого рода между двумя состояниями белковых нитей — без мостиков и с мостиками [97]. Первому состоянию соответствует растянутый саркомер, в котором нити миозина и актина не перекрываются, второму — укороченный с перекрытием нитей. Приложенная нагрузка препятствует фазовому переходу, условие которого можно записать в виде

$$f_0L = \Delta G. \quad (5.41)$$

Химизм процесса не учитывается, роль АТФ сводится к небольшому изменению ΔG . Позднее Т. Хилл отказался от этой теории, главным образом потому, что сила P_0 не постоянна, но зависит от длины саркомера (см. стр. 230) [120]. Очевидно, что теория мышечного сокращения не может быть построена в рамках равновесной термодинамики. Речь идет о кинетических процессах. Дальнейшие работы Т. Хилла и сотрудников посвящены усовершенствованию теории Хаксли [121, 122]. Однако рассмотрение в них не удалось провести в такой простой и ясной форме, как в работе Децерева.

В работе [210] дан обзор ряда альтернативных скользящих моделей.

Теория нестационарного кинетического поведения мышцы развита также в работах [114, 117, 123, 134, 139, 211, 212]. К этим вопросам мы вернемся в § 5.10.

§ 5.6. ТЕОРИЯ СТАЦИОНАРНОГО МЫШЕЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ

Из всего изложенного выше очевидно, что теоретический вывод уравнения Хилла должен основываться на рассмотрении внутреннего трения в мышце. Сама форма уравнения Хилла свидетельствует о том, что оно описывает вязкое течение и не содержит упругости. Представление о внутреннем трении естественно фигурирует в феноменологической теории Оплатки (см. стр. 238).

Соответствующая теория развита в работах [124] (см. также [103]). В этих работах содержались ошибки, не сказывающиеся на конечных результатах, здесь эти ошибки исправлены.

Уравнение Хилла описывает стационарное укорочение мышцы. Получим это уравнение, исходя из скользящей модели с трением. Тянущее или толкающее усилие возникает в результате