

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

$$f_0 L = \Delta G. \quad (5.41)$$

Химизм процесса не учитывается, роль АТФ сводится к небольшому изменению  $\Delta G$ . 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

замыкания мостика и следующих за этим событий, состоящих в превращении химической энергии АТФ в энергию конформационной перестройки белковой сократительной системы. Каждый мостик при замыкании развивает напряжение  $f_0$ . Именно процесс замыкания и размыкания мостика и создает трение между перемещающимися нитями. Второй закон Ньютона для такой системы запишется в виде

$$M\dot{V} = P' - P - BV, \quad (5.42)$$

где  $M$  — перемещаемая масса,  $P$  — приложенное напряжение,  $P'$  — развиваемое напряжение,  $BV$  — сила трения. В стационарных условиях  $\dot{V} = 0$ . Представим  $P$  в виде  $n_0 f$ , где  $n_0$  — максимальное возможное число работающих мостиков. Мостики работают асинхронно и при данной нагрузке в данный момент в укорочении мышцы участвует лишь некоторое эффективное число мостиков  $n = \omega n_0$ , где  $\omega \leq 1$ . Именно эти мостики, замыкаясь, развивают напряжение  $P' = n f_0 = \omega n_0 f_0$ . Тем самым они уже ответственны за внутреннее трение, следовательно,  $B = \beta n_0$ . Величина  $\omega$  зависит от  $P$ , т. е. от  $f$ . Получаем для стационарного режима

$$\omega f_0 - f - \beta \omega v = 0, \quad (5.43)$$

откуда

$$v = \frac{1}{\beta} \left( f_0 - \frac{f}{\omega(f)} \right). \quad (5.44)$$

Физическое предположение состоит в том, что  $\omega = n/n_0$  непосредственно зависит от силы  $f$ . Зависимость  $\omega$  от  $v$  возникает лишь вследствие зависимости силы от скорости. Очевидно, что это предположение независимо от закона сил (5.42), (5.43) и с ним согласуется. Определим вид функции  $\omega(f)$ . При максимальной нагрузке  $P_0$  груз поддерживают все мостики, т. е.  $n(f_0) = n_0 \omega(f_0) = n_0$  и  $\omega(f_0) = 1$ . Соответственно согласно уравнению (5.44), при  $f = f_0$  находим  $v = 0$ .

Напротив, при нулевой нагрузке работает минимальное число мостиков  $n(0) = n_0 \omega(0) = n_{\min}$  и  $\omega(0) = n_{\min}/n_0 \equiv r < 1$ . Максимальная скорость укорочения при  $f = 0$  равна

$$v_{\max} = f_0/\beta. \quad (5.45)$$

Сделаем естественное предположение о том, что напряжение, развиваемое мышцей при изометрическом сокращении, или груз, поддерживаемый мышцей при изотоническом сокращении, линейно зависит от числа работающих мостиков, поскольку каждый из них развивает постоянное напряжение  $f_0$ . Следовательно,

$$P \equiv n_0 f = (C + Dn) f_0,$$

При  $f = f_0$  имеем  $n = n_0$  и  $n_0 = C + Dn_0$ , при  $f = 0$  получаем  $n = n_{\min} \equiv rn_0$  и  $C = -Drn_0$ . Находим

$$\omega = n/n_0 = r + (1-r)f/f_0. \quad (5.46)$$

Подставляя это выражение в (5.44), получаем уравнение Хилла в форме

$$v \left( \frac{r}{1-r} f_0 + f \right) = \frac{f_0}{\beta} \frac{r}{1-r} (f_0 - f). \quad (5.47)$$

Следовательно, константы  $a$  и  $b$  имеют вид

$$a = \frac{r}{1-r} f_0, \quad (5.48)$$

$$b = \frac{r}{1-r} \frac{f_0}{\beta}. \quad (5.49)$$

Опыт дает  $a \approx 0,25f_0$ . Следовательно,  $r/(1-r) \approx 0,25$  и  $r \approx 0,2$ . Из уравнения (5.47) следует, что при  $f = 0$

$$v_{\max} = \frac{f_0}{\beta} = \frac{1-r}{r} b \approx 4b. \quad (5.50)$$

Таким образом, уравнение Хилла описывает пластическое течение вещества с внутренним трением, характеризуемым коэффициентом  $\beta$ . Следующая задача состоит в истолковании этого коэффициента, т. е. в переходе от феноменологического уравнения (5.47) к молекулярному.

Трение определяется всей совокупностью событий, происходящих при замыкании мостиков. Будем рассматривать как элементарный акт замыкание мостика, гидролиз одной молекулы АТФ, конформационное превращение мостика, производство им работы  $f_0L$ , где  $L$  — укорочение, производимое мостиком, и размыкание мостика. Обратный микроскопический акт приведет к синтезу одной молекулы АТФ из АДФ и  $\Phi_n$  и к производству элементарной работы  $f_0L$  над системой.

Воспользуемся теорией внутреннего трения жидкостей, развитой Эйрингом [125]. Изменение состояния системы можно представить кривой свободной энергии, показанной на рис. 5.21. Здесь 1 — состояние системы до замыкания мостика, 2 — после замыкания и всех последующих событий. Вся совокупность событий, объединенных в рассматриваемый элементарный акт, требует энергии активации. Это очевидно и непосредственно из сильной зависимости  $b$  от температуры (см. стр. 230). Приходящая на мостик внешняя сила, равная  $P/n = n_0f/n = f/w$ , препятствует переходу 1 → 2 и способствует обратному переходу 2 → 1. Эта сила направлена вдоль мышечного волокна и, следо-

вательно, под некоторым углом  $\theta$  к мостику (рис. 5.22). Тем самым на мостик действует сила  $f \cos \theta / \omega$ , которой отвечает энергия  $fl \cos \theta / \omega$ , где  $l$  — длина химической или хелатной связи, соединяющей выступ ТММ с активным центром актина.

Скорость укорочения представится выражением

$$v = (v_+ - v_-) L \equiv vL, \tag{5.51}$$

где  $v_+$  и  $v_-$  — числа элементарных актов перехода через активационный барьер в единицу времени соответственно в направлениях  $1 \rightarrow 2$  и  $2 \rightarrow 1$  (см. рис. 5.21). Расчет проводится применительно к одному мостику на основе микроскопической обратимости. Переходы  $1 \rightarrow 2$  означают укорочение, переходы  $2 \rightarrow 1$

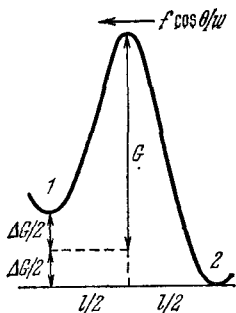


Рис. 5.21. Кривая свободной энергии.

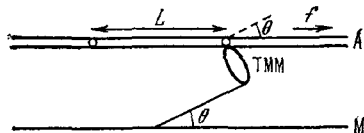


Рис. 5.22. Схема работающего мостика.

— удлинение системы. Согласно теории Эйринга имеем (см. рис. 5.21)

$$v_+ = \frac{k_B T}{h} \exp\left(-\frac{G_+}{k_B T}\right), \quad v_- = \frac{k_B T}{h} \exp\left(-\frac{G_-}{k_B T}\right), \tag{5.52}$$

где  $h$  — постоянная Планка,

$$\begin{aligned} G_+ &= G + fl \cos \theta / 2\omega - 1/2 \Delta G, \\ G_- &= G - fl \cos \theta / 2\omega + 1/2 \Delta G, \end{aligned} \tag{5.53}$$

т. е.

$$v = v_+ - v_- = \frac{k_B T}{h} 2 \operatorname{sh} \left( \frac{\Delta G}{2k_B T} - \frac{fl \cos \theta}{2\omega k_B T} \right) \exp\left(-\frac{G}{k_B T}\right). \tag{5.54}$$

Определим  $\Delta G$ . Мы знаем, что при  $f = f_0$  скорость  $v = 0$ , т. е.  $v_+ = v_-$ . При этом  $\omega = 1$ . Получаем  $\Delta G = f_0 l \cos \theta$ , и (5.54) приобретает вид

$$v = \frac{k_B T}{h} \exp\left(-\frac{G}{k_B T}\right) 2 \operatorname{sh} \left[ \frac{l \cos \theta}{2k_B T} \left(f_0 - \frac{f}{\omega}\right) \right]. \tag{5.55}$$

Если

$$(f_0 - f/w) l \cos \theta \ll 2k_B T, \quad (5.56)$$

то

$$v \approx \frac{l \cos \theta}{h} \exp\left(-\frac{G}{k_B T}\right) \left(f_0 - \frac{f}{w}\right) \quad (5.57)$$

и

$$v \approx \frac{lL \cos \theta}{h} \exp\left(-\frac{G}{k_B T}\right) \left(f_0 - \frac{f}{w}\right). \quad (5.58)$$

Мы получили уравнение, аналогичное (5.44). Сравнивая уравнения (5.44) и (5.58), находим

$$\beta = \frac{h}{lL \cos \theta} \exp\left(\frac{G}{k_B T}\right), \quad (5.59)$$

$$b = \frac{r}{1-r} \frac{i_0 lL \cos \theta}{h} \exp\left(-\frac{G}{k_B T}\right), \quad (5.60)$$

$$v_{\max} = \frac{f_0 lL \cos \theta}{h} \exp\left(-\frac{G}{k_B T}\right). \quad (5.61)$$

Таким образом,  $\beta$ ,  $b$ ,  $v_{\max}$  выражены через молекулярные параметры  $f_0$ ,  $L$ ,  $l$ ,  $\cos \theta$ ,  $G$ .

Проведем численные оценки. Прежде всего необходимо убедиться в справедливости условия (5.56). Напряжение поддерживается в каждой половине саркомера. Для портняжной мышцы лягушки число мостиков  $N$  в объеме, равном произведению  $1 \text{ см}^2$  на длину половины саркомера  $1,1 \text{ мкм}$ , составляет  $6,5 \cdot 10^{12}$  [126]. Опыт дает  $P_0$  порядка  $3 \text{ кг/см}^2 = 3 \cdot 10^6 \text{ дин/см}^2$ . Один мостик создает силу  $f_0 = P_0/N = 4,6 \cdot 10^{-7} \text{ дин}$ . Примем длину связи  $l = 2 \text{ \AA}$  и  $\cos \theta$  (он меньше единицы) положим равным  $0,5$ . Получаем  $f_0 l \cos \theta = 4,6 \cdot 10^{-15} \text{ эрг} = 0,055 \cdot 2k_B T$ . Условие (5.56) выполнено.

Максимальная скорость укорочения портняжной мышцы лягушки при  $0^\circ \text{C}$   $V_{\max}$  равна  $1,33 \Lambda_0/\text{с}$ , где  $\Lambda_0$  — начальная длина мышцы. В наших расчетах следует взять  $\Lambda_0 = 1,1 \text{ мкм}$  — половину длины саркомера. Следовательно,  $v_{\max} = 1,5 \text{ мкм/с}$  и  $b = 0,4 \cdot 10^{-5} \text{ см/с}$ . Элементарный шаг  $L$  имеет значение порядка  $100 \text{ \AA}$ . Подставляя в (5.61) значения  $f_0 L$ ,  $\cos \theta$ ,  $l$ , из экспериментально найденной величины  $v_{\max}$  (или  $b$ ) находим  $G = 14 \text{ ккал/моль}$ . При повышении температуры на  $10^\circ$  (с  $300$  до  $310 \text{ К}$ )  $b$  должно возрастать в  $2,14$  раза. Опыт дает увеличение в  $2,05$  раза. Излагаемая теория хорошо объясняет температурную зависимость константы  $b$ .

Из написанных уравнений следует

$$\omega = \frac{b}{b + v}, \quad (5.62)$$

т. е. число одновременно работающих мостиков убывает с увеличением скорости  $v$ . Если  $v = 0$ , то  $\omega = 1$ ; если  $v = v_{\max} = = b(1-r)/r$ , то  $\omega = \omega_{\min} = r$ :

$$\omega_{\min} = r = \frac{b}{b + v_{\max}}. \quad (5.63)$$

Естественно, что изложенная теория дает результаты, эквивалентные теории Хаксли — Дещеревского (см. стр. 244). Сопоставим формулы. Из уравнений (5.38) и (5.48) следует

$$\frac{k_2}{k_1} = \frac{1-2r}{r}. \quad (5.64)$$

Подставляя в уравнение (5.34) стационарное значение  $m = = nv/Lk_2$  из (5.35), находим

$$\dot{n} = k_1 n_0 - \left( k_1 + \frac{k_1 + k_2}{k_2 L} v \right) n \quad (5.65)$$

и при  $\dot{n} = 0$  получаем стационарное отношение  $n/n_0 = \omega$ . Приравнявая его выражению (5.62), получаем

$$k_1 \left( k_1 + \frac{k_1 + k_2}{k_2 L} v \right)^{-1} = b/(b + v). \quad (5.66)$$

Из (5.60), (5.61), (5.64) и (5.66) находим

$$k_1 = \frac{L \cos \theta}{h} \exp\left(-\frac{G}{k_B T}\right) \frac{f_0}{1-2r} = \frac{b}{L} \frac{1-r}{1-2r} = \frac{v_{\max}}{L} \frac{b}{v_{\max} - b}, \quad (5.67)$$

$$k_2 = \frac{L \cos \theta}{h} \exp\left(-\frac{G}{k_B T}\right) \frac{f_0}{r} = \frac{b}{L} \frac{1-r}{r} = \frac{v_{\max}}{L}. \quad (5.68)$$

Таким образом, можно выразить  $k_1$  и  $k_2$  через молекулярные постоянные.

В изложенной теории трение возникает в результате замыкания и размыкания мостиков, так как эти процессы требуют энергии активации. Коэффициент трения, естественно, оказывается экспоненциально зависящим от температуры. В макроскопической теории молекулярная модель заменяется формальной моделью Хаксли — Дещеревского — мостик либо тянет, либо тормозит, хотя в действительности эти явления должны происходить одновременно. Преимущество излагаемой теории состоит в том, что она согласуется с принципом микроскопической обратимости и непосредственно выражает кинетические константы через молекулярные параметры  $L$ ,  $\cos \theta$ ,  $G$ ,  $f_0$ . Тем самым объясняется температурная зависимость  $b$  и, как мы увидим,  $f_0$ .

В изложенной теории предполагается, что мостики замыкаются независимо друг от друга. Насколько основательно это предположение? Нет ли здесь кооперативности в том смысле, что замыкание одного мостика влияет на замыкание других?

Идея о кооперативных, аллостерических свойствах актина и миозина высказывалась не раз.

Введем кооперативность в кинетику действия мостиков, предположив, что свободная энергия активации  $G$  сама является функцией числа работающих мостиков

$$G = G_0 - \omega G' = G_0 - [r + (1 - r) f/f_0] G'. \quad (5.69)$$

Характеристическое уравнение получается в виде ( $b$  имеет прежнее значение с  $G$ , замененным на  $G_0$ )

$$(a + f) v = b \exp\left(\frac{rG'}{k_B T}\right) \exp\left[\frac{(1-r)fG'}{f_0 k_B T}\right] (f_0 - f). \quad (5.70)$$

При заметных значениях  $G'/k_B T$  кривая  $v(f)$  оказывается выпуклой, а не вогнутой. Для согласования с опытом следует предположить, что  $G' \ll k_B T$ . В этом случае

$$(a + f) v \approx b \left[1 + \frac{1-r}{f_0} (a + f) \frac{G'}{k_B T}\right] (f_0 - f), \quad (5.71)$$

т. е. кооперативность рассматриваемого типа вносит лишь незначительную поправку в уравнение Хилла, что не представляет особого интереса.

Исходная идея изложенной теории состоит во влиянии внешней силы  $f$  на активационный процесс замыкания мостика и конформационного превращения белка. В свое время Полиссар предполагал экспоненциальную зависимость скорости некоей неизвестной реакции, определяющей сокращение, от внешней силы [127] (см. также [53]). Т. Хилл также вводил сходную экспоненциальную зависимость в своей теории фазового перехода в мышце [119]. Эти работы, однако, не давали возможности получить характеристическое уравнение и истолковать его константы. Нельзя считать изложенную теорию молекулярной в истинном смысле слова, так как она не дает реальной молекулярной модели работы мышцы. Построение молекулярной теории невозможно на современном уровне знаний о строении и взаимодействии мышечных сократительных и регуляторных белков и об их конформационных превращениях. Соответственно задачи исследования структуры и свойств этих белков, исследования их поведения в надмолекулярной мышечной системе особенно актуальны.

## § 5.7. ТЕОРИЯ ТЕРМОМЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МЫШЦЫ

В мышце, рассматриваемой как изолированная система, работа и тепло, выделяемые в элементарном акте, выражаются через уменьшение химической энергии

$$f_0 L + q_0 = - \sum_i \mu_i \Delta n_i, \quad (5.72)$$