

Разность этих двух интегралов равна заранее запасенной энергии. Время жизни запасенной энергии

$$\tau = \frac{\text{запасенная энергия}}{J_2 G_2},$$

так как $J_2 G_2$ есть скорость освобождения запасенной энергии. Численные оценки дают $0,2 \text{ с} \leq \tau \leq 0,9 \text{ с}$ в интервале $V_{\max} \geq V \geq 0$, т. е. $0 \leq P \leq P_0$.

В опытах, проводимых за время, меньшее $0,2 \text{ с}$, $j \approx 0$ и не наблюдается соответствия между химическим превращением и выделившимся теплом.

Теория, предложенная в работе [66], хорошо объясняет основные факты, относящиеся к теплопродукции мышцы. Однако эта теория основана на модели, хотя и хорошо аргументированной, но все же содержащей ряд постулативных положений. Подлинный молекулярный механизм процесса остается неизвестным. Путь к его познанию идет через детальное изучение строения и свойств мышечных белков.

§ 5.8. ИНИЦИАЦИЯ МЫШЕЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ

Предшествующее изложение ограничивалось стационарным сокращением мышцы. Не меньший, если не больший интерес представляют нестационарные кинетические процессы в мышечном волокне.

Первая стадия сокращения — его инициация ионами Ca^{++} , выходящими из саркоплазматического ретикулума под влиянием электрического импульса. Импульс передается либо по аксонам нервных клеток, либо путем прямого электрического стимулирования мембраны мышечного волокна. При стимуляции мышечного волокна коротким электрическим импульсом возникает напряжение, развитие которого во времени выражается кривой с максимумом и перегибом [130]. При стимуляции серией коротких импульсов напряжение выражается совокупностью пикообразных кривых, причем каждый последующий максимум лежит выше предыдущего, пока не достигается стационарный режим. При больших частотах пики сливаются, образуя экспоненциальную кривую гладкого тетануса [131]. В этих условиях потенциал на мембране волокна меняется в течение опыта. В работе [132] были проведены измерения изометрического напряжения при фиксированном потенциале. Развитие напряжения во времени описывалось суммой двух экспонент. Из температурной зависимости скорости процесса получают барьеры $G_1 \approx 19-20$ и $G_2 \approx 15-16$ ккал/моль. Вместе с тем высота барьера для диффузии Ca^{++} из ретикулума, определяемая по скорости насыщения ретикулума ионами Ca^{++} [133], составляет $18-20$ ккал/моль.

В работе [39] рассмотрена соответствующая двухбарьерная модель — первый барьер G_1 соответствует диффузии Ca^{++} , второй G_2 — замыканию мостика, расщеплению АТФ и конформационному переходу. Этот барьер соответствует рассмотренному в предыдущем разделе. Профиль свободной энергии изображен на рис. 5.24. Минимум I на рис. 5.24 соответствует состоянию системы, в котором большая часть Ca^{++} сосредоточена в мембране ретикулума, II — состоянию, в котором Ca^{++} находится в саркоплазме или на мостике до его замыкания, III — на сработавшем мостике.

На основании опытов по локальной деполяризации мышечного волокна предполагается, что напряжение $\bar{\phi}$, приложенное к его мембране, передается на мембраны саркоплазматического ретикулума. Ранее уже были проанализированы различные модели участия ионов Ca^{++} в механизме изменения ионной проницаемости мембран нервных волокон под действием электрического поля (см. § 4.4).

Пусть x_1, x_2, x_3 — числа ионов Ca^{++} в состояниях I, II, III ; N — их суммарное количество. Предполагается, что $x_3 \ll x_1 + x_2$ и, следовательно, $N \approx x_1 + x_2$. Кинетические уравнения имеют вид

$$\left. \begin{aligned} \dot{x}_1 &= k_{-1}N - (k_1 + k_{-1})x_1, \\ \dot{x}_3 &= k_2N - k_2x_1 - k_{-2}x_3. \end{aligned} \right\} \quad (5.100)$$

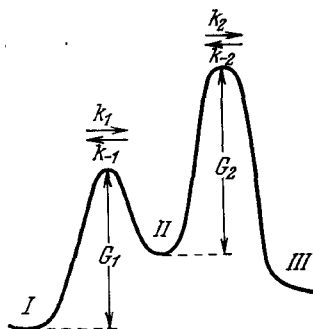


Рис. 5.24. Профиль свободной энергии.

Константы скорости указаны на рис. 5.24. Решение уравнений (5.100) записывается следующим образом:

$$\left. \begin{aligned} x_1(t) &= x_{1\infty} + (x_1(0) - x_{1\infty}) \exp \gamma_1 t, \\ x_3(t) &= x_{3\infty} + \alpha \exp \gamma_1 t + \beta \exp \gamma_2 t, \end{aligned} \right\} \quad (5.101)$$

где $\gamma_1 = -(k_1 + k_{-1})$, $\gamma_2 = k_{-2}$, $x_{1\infty}$ и $x_{3\infty}$ — стационарные значения x_1 и x_3 . Константы α и β находятся из начальных условий. Имеем

$$x_{1\infty} = K_1 K_2 x_{3\infty} = N \frac{K_1}{1 + K_1}, \quad (5.102)$$

где $K_{1,2} = k_{-1, -2} / k_{1, 2}$. В принятой модели

$$K_1 = \exp(-\bar{\phi} z \mathcal{F} / RT); \quad (5.103)$$

здесь z — валентность частицы, \mathcal{F} — число Фарадея. Таким образом, k_1, k_{-1} зависят от $\bar{\phi}$.

Можно считать, что при изометрическом сокращении напряжение, стимулированное импульсом, пропорционально числу

замкнутых мостиков, линейно зависящему от x_3 . Таким образом,

$$P(t) = g [x_3(t) - \bar{x}_3], \quad (5.104)$$

где g — константа, \bar{x}_3 — значение x_3 при потенциале покоя. Из (5.102) и (5.104) легко найти стационарное напряжение P_∞ . Вводя безразмерные переменные $\pi \equiv P_\infty K_2 / gN$, $\varphi \equiv \varphi \mathcal{F} / RT$, получаем

$$\pi = \frac{1}{1 + \exp(-z\varphi)} - \frac{1}{1 + \exp(-z\varphi_0)}, \quad (5.105)$$

где φ_0 — потенциал покоя в единицах RT/\mathcal{F} . Находим

$$\frac{d\pi}{d\varphi} = z \frac{\exp(-z\varphi)}{[1 + \exp(-z\varphi)]^2}. \quad (5.106)$$

В точке перегиба кривой $\pi(\varphi)$ имеем $\exp(-z\varphi) = 1$, т. е.

$$\left. \frac{d\pi}{d\varphi} \right|_{\text{перегиб}} = \frac{z}{4}. \quad (5.107)$$

Опыт дает значение этой величины, близкое к 1 [132]. Следовательно, $z \approx 4$, что может означать перемещение двухвалентных ионов Ca^{++} парами. При длительной фиксации потенциала параметры системы меняются один раз — в начале деполяризации. Начальные условия имеют вид

$$x_1(0) = \bar{x}_1, \quad x_3(0) = \bar{x}_3. \quad (5.108)$$

Константы α и β во втором уравнении (5.101) равны

$$\alpha = -\frac{\gamma_2}{\gamma_2 - \gamma_1} (x_{3\infty} - \bar{x}_3); \quad \beta = \frac{\gamma_1}{\gamma_2 - \gamma_1} (x_{3\infty} - \bar{x}_3). \quad (5.109)$$

Из (5.102), (5.104) и (5.109) следует

$$P(t) = P_\infty \left(1 + \frac{\gamma_2}{\gamma_1 - \gamma_2} \exp \gamma_1 t - \frac{\gamma_1}{\gamma_1 - \gamma_2} \exp \gamma_2 t \right). \quad (5.110)$$

Такой характер зависимости $P(t)$ при фиксированном потенциале согласуется с опытом.

При кратковременной деполяризации внешние параметры меняются дважды: в момент наложения потенциала $t = 0$ и в момент его снятия $t = \tau$. Допустим для простоты, что $|\gamma_{1,2}| \tau \ll 1$. На отрезке времени $0 - \tau$ переменные ведут себя согласно системе уравнений (5.100) при начальных условиях (5.108). Ограничиваясь линейными членами по $\gamma_{1,2}\tau$, находим

$$\left. \begin{aligned} x_1(\tau) &\approx \bar{x}_1 + (\bar{x}_1 - x_{1\varphi}) \gamma_1 \tau, \\ x_3(\tau) &\approx \bar{x}_3, \\ \dot{x}_3(\tau) &\approx (x_{3\varphi} - \bar{x}_3) \gamma_1 \gamma_2 \tau, \end{aligned} \right\} \quad (5.111)$$

где $x_{1\varphi}$ и $x_{3\varphi}$ — равновесные значения x_1 и x_3 при потенциале φ . Из (5.104) следует

$$P(\tau) \approx 0, \quad \dot{P}(\tau) \approx \gamma_1 \gamma_2 \tau P_\infty. \quad (5.112)$$

Это — начальные условия для развития напряжения при $t > \tau$. Равновесное напряжение в этих условиях равно нулю. Имеем при $t > \tau$

$$P(t) = \frac{\dot{P}(\tau)}{\gamma_2 - \tilde{\gamma}_1} [-\exp \tilde{\gamma}_1(t - \tau) + \exp \gamma_2(t - \tau)]; \quad (5.113)$$

$\tilde{\gamma}_1$ есть значение $\gamma_1 = -(k_1 + k_{-1})$ при потенциале покоя $\varphi = \varphi_0$. Кривая, описываемая (5.113), имеет максимум при

$$t_m - \tau \approx t_m = -\frac{1}{\gamma_2 - \tilde{\gamma}_1} \ln \frac{\gamma_2}{\tilde{\gamma}_1}$$

и точку перегиба при $t = 2t_m$. Это подтверждается опытом [130]. Максимальное напряжение при одиночном изометрическом сокращении равно

$$P_{\max} = -\tilde{\gamma}_1 \tau P_\infty \left(\frac{\tilde{\gamma}_1}{\gamma_2} \right)^{\tilde{\gamma}_1/(\gamma_2 - \tilde{\gamma}_1)}. \quad (5.114)$$

В работе [33] получено также более общее выражение для $P_{\max}(\tau)$, выведенное без ограничения $|\gamma_{1,2}| \tau \ll 1$. Оно имеет вид

$$P_{\max} = (1 - \exp \gamma_1 \tau) P_\infty \left(\frac{\gamma_2}{\tilde{\gamma}_1} \right)^{-\tilde{\gamma}_1/(\gamma_2 - \tilde{\gamma}_1)} \times \\ \times \left[1 + \frac{\tilde{\gamma}_1 - \gamma_2}{\gamma_2 (1 - \exp \gamma_1 \tau)} \left(1 + \frac{\gamma_2}{\gamma_1 - \gamma_2} \exp \gamma_1 \tau - \right. \right. \\ \left. \left. - \frac{\gamma_1}{\gamma_1 - \gamma_2} \exp \gamma_2 \tau \right) \right]^{-\tilde{\gamma}_1/(\gamma_2 - \tilde{\gamma}_1)}. \quad (5.115)$$

Экспериментальное значение $P_{\max}(\tau)$ линейно растет с τ при малых τ и достигает насыщения при $\tau \approx 270$ мс [132]. Формула (5.115) прекрасно согласуется с опытом.

Та же модель объясняет развитие тетануса при стимулировании мышцы серией коротких импульсов. Для напряжения, вызванного i -м импульсом, можно написать аналогично (5.113)

$$P_i(t) = -\frac{\dot{P}_i(\tau) - \gamma_2 P_i(\tau)}{\gamma_2 - \tilde{\gamma}_1} \exp \tilde{\gamma}_1(t - \tau) + \\ + \frac{\dot{P}_i(\tau) - \tilde{\gamma}_1 P_i(\tau)}{\gamma_2 - \tilde{\gamma}_1} \exp \gamma_2(t - \tau). \quad (5.116)$$

Начало отсчета времени в каждом периоде свое. Положение на общей шкале времени определяется номером периода i . Начальное напряжение $P_i(\tau)$ и скорость его изменения $\dot{P}_i(\tau)$ меняются от периода к периоду. Связь между ними можно установить с

помощью системы уравнений (5.100)

$$\dot{P}_i(\tau) = k_{-2} \left[g \left(\frac{N - x_{1,i}(\tau)}{K_2} - \bar{x}_3 \right) - P_i(\tau) \right]. \quad (5.117)$$

Величина $x_{1,i}(\tau)$ находится путем последовательного решения первого уравнения системы (5.100) с двумя скачками параметров в каждом периоде. Для i -го импульса в области $\tau \leq t \leq T$ (T — длительность периода) получаем

$$\bar{x}_{1,i}(t) = \bar{x}_1 + [(x_{1\phi} - \bar{x}_1) - (x_{1\phi} - x_{1,i}(0)) \exp \gamma_1 \tau] \exp \tilde{\gamma}_1 (t - \tau). \quad (5.118)$$

Начальные условия, имеющие смысл условий непрерывности, запишутся как

$$x_{1,i}(0) = x_{1,i-1}(T); \quad x_{1,1}(0) = \bar{x}_1. \quad (5.119)$$

Решение цепочки уравнений (5.118) и (5.119) дает

$$x_{1,i}(\tau) = x_{1\phi} + (\bar{x}_1 - x_{1\phi}) \exp \gamma_1 \tau \left[1 + (1 - \exp(-\gamma_1 \tau)) \frac{1 - \exp[(i-1)\kappa]}{\exp(-\kappa) - 1} \right], \quad (5.120)$$

где

$$\kappa = \tilde{\gamma}_1 T + (\gamma_1 - \tilde{\gamma}_1) \tau. \quad (5.121)$$

В частном случае, когда частоты $\nu = 1/(T - \tau)$ малы, из (5.120) получается $x_{1,i}(\tau) = x_{1,1}(\tau)$, т. е. в течение периода T система успевает прийти к исходному состоянию. Когда после начала наблюдения прошло достаточное время, т. е. $\exp[(i-1)\kappa] \ll 1$, из (5.120) следует

$$x_{1,i}(\tau) = \bar{x}_1 - (\bar{x}_1 - x_{1\phi}) \frac{1 - \exp(-\gamma_1 \tau)}{\exp \gamma_1 (T - \tau) - \exp(-\gamma_1 \tau)}. \quad (5.122)$$

В предельном случае очень больших частот $T \rightarrow \tau$ имеем $x_{1,i}(\tau) \rightarrow x_{1\phi}$. Подставив (5.122) в (5.117) при условии $|\gamma_{1,2}| \tau \ll 1$ получаем

$$\dot{P}_i(\tau) = k_{-2} \left[\frac{\gamma_1 \tau}{\exp \tilde{\gamma}_1 (T - \tau) - 1 + \gamma_1 \tau} P_\infty - P_i(\tau) \right]. \quad (5.123)$$

Максимальная величина функции $P_i(t)$ равна

$$P_{i \max}(\tau) = \left[P_i(\tau) - \frac{1}{\gamma_2} \dot{P}_i(\tau) \right] \left[\frac{\gamma_2}{\tilde{\gamma}_1} \frac{\dot{P}_i(\tau) - \tilde{\gamma}_1 P_i(\tau)}{\dot{P}_i(\tau) - \gamma_2 P_i(\tau)} \right]^{-\tilde{\gamma}_1 / (\gamma_2 - \tilde{\gamma}_1)}. \quad (5.124)$$

Условие стационарности режима состоит в равенстве напряжений в начале и в конце каждого периода. Пользуясь этим условием, получаем из (5.116)

$$(\gamma_2 - \tilde{\gamma}_1) P_i(\tau) = [\gamma_2 P_i(\tau) - \dot{P}_i(\tau)] \exp \tilde{\gamma}_1 (T - \tau) - [\tilde{\gamma}_1 P_i(\tau) - \dot{P}_i(\tau)] \exp \gamma_2 (T - \tau). \quad (5.125)$$

Решая уравнения (5.123) и (5.125) относительно $P_i(\tau)$ и $P_i(\tau)$ и подставляя решения в формулу (5.124), получаем зависимость $P_{i \max}$ от частоты в стационарном режиме:

$$P_{i \max}(\nu) = P_{\infty} \frac{\gamma_1 \tau}{\exp(\tilde{\gamma}_1/\nu) - 1 + \tilde{\gamma}_1} \left[\frac{\tilde{\gamma}_1}{\gamma_2} \frac{1 - \exp(\gamma_2/\nu)}{1 - \exp(\tilde{\gamma}_1/\nu)} \right]^{\tilde{\gamma}_1/(\gamma_2 - \tilde{\gamma}_1)}. \quad (5.126)$$

В двух предельных случаях очень больших и очень малых частот (напомним, что $\gamma_1, \tilde{\gamma}_1, \gamma_2 < 0$)

$$\lim_{\nu \rightarrow \infty} P_{i \max} = P_{\infty}, \quad \lim_{\nu \rightarrow 0} P_{i \max} = -\tilde{\gamma}_1 \tau P_{\infty} (\tilde{\gamma}_1/\gamma_2)^{\tilde{\gamma}_1/(\gamma_2 - \tilde{\gamma}_1)}.$$

Первый случай соответствует фиксированному потенциалу, второй совпадает с формулой (5.114) для одиночного импульса.

Экспериментальный график зависимости $P_{i \max}(\nu)$ выражается кривой с перегибом [131]. Дифференцируя уравнение (5.126), можно показать, что $dP_{i \max}/d\nu > 0$ и стремится к нулю при $\nu \rightarrow 0$ и $\nu \rightarrow \infty$. Теоретическая кривая также имеет перегиб.

Сравним максимальную величину напряжения при одиночном сокращении (5.114) с $P_{i \max}$ при больших частотах в стационарном режиме

$$\frac{P_{i \max}}{P_{i \max}} = -\frac{1}{\gamma_1 \tau} \left(\frac{\gamma_2}{\tilde{\gamma}_1} \right)^{-\tilde{\gamma}_1/(\gamma_2 - \tilde{\gamma}_1)}. \quad (5.127)$$

Опыт дает для этого отношения величину, равную нескольким единицам [131]. Если бы на том же объекте были проведены опыты, из которых находят параметры $\gamma_1, \tilde{\gamma}_1, \gamma_2$, можно было бы с помощью выражения (5.127) дать теоретическую оценку этой величины. $\tilde{\gamma}_1$ и γ_2 можно найти из кривой для единичного ответа. Для оценки γ_1 нужно иметь серию кривых одиночного ответа для разных τ .

По параметрам напряжения при одиночном сокращении можно теоретически предсказать также форму кривой для случая тетануса. При больших частотах можно в выражении (5.116) разложить экспоненты в ряд и заменить кривые в каждом периоде отрезками прямых, а затем получившуюся ломаную линию заменить гладкой кривой. Ее уравнение имеет вид

$$P(t) = P_{\infty} (1 - \exp \gamma_2 t). \quad (5.128)$$

Параметр γ_2 , найденный из одиночного ответа, равен 27 с^{-1} [131]. Согласно (5.128), он определяет и форму кривой для гладкого тетануса. И действительно, опытное значение γ_2 , полученное из экспериментального графика для гладкого тетануса [131], равно $25-28 \text{ с}^{-1}$.

Таким образом, теория, предложенная в работе [39], объясняет количественно большую совокупность опытных фактов. Модель, лежащая в основе этой работы, согласованна с моделью, принятой при рассмотрении стационарного сокращения мышцы и описанной в § 5.7.

§ 5.9. КИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МЫШЦЫ

Кинетическое поведение мышцы в целом представляет особый интерес. Стационарное сокращение, для которого справедливо уравнение Хилла и теория, изложенная в § 5.7, есть лишь частный случай.

Простейшее кинетическое уравнение, описывающее приближение к стационарному состоянию, можно представить в виде

$$\dot{n} = \tau^{-1}(n_0\omega - n), \quad (5.129)$$

где n — число работающих мостиков, τ — некоторое время релаксации. Подставляя в (5.129) значение ω — доли работающих мостиков (см. (5.62)), имеем

$$\dot{n} = \frac{1}{\tau} \left(n_0 \frac{b}{b+v} - n \right). \quad (5.130)$$

Решение (5.129) записывается следующим образом:

$$n(t) = n(0) \exp(-t/\tau) + n_0\omega(1 - \exp(-t/\tau)), \quad (5.131)$$

где $n(0)$ — значение n при $t = 0$. Уравнение (5.130) справедливо лишь в области физиологических длин мышцы. В общем случае уравнение (5.130) не линейно, так как n_0 , τ и v зависят от длины саркомера и, значит, от времени. Время установления стационарного состояния τ можно найти с помощью уравнений Дещеревского (5.34) и (5.35), положив в них $\dot{m} = 0$. Получаем при этом уравнение (5.65), т. е. уравнение (5.130) со значением

$$\tau = \{k_1 + [v(k_1 + k_2)/Lk_2]\}^{-1}; \quad (5.132)$$

воспользовавшись затем (5.67) и (5.68), находим

$$\tau = \left(1 - \frac{b}{v_{\max}}\right) \frac{L}{b+v}. \quad (5.133)$$

Эти упрощенные представления совершенно недостаточны. Уравнение (5.129) написано на основе общих соображений, а не изучения нестационарной кинетики мышечного сокращения. В нестационарном переходном режиме могут наблюдаться колебания, как правило, затухающие. Это реализуется, в частности, в опытах по *быстрому отпуску* (quick release) — изометрически сокращенная мышца освобождается и испытывает быстрое изото-