

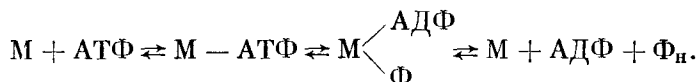
превращение может выражаться либо в активном изменении угла, под которым «головка» ТММ присоединена к тонкой нити, либо в изменении ее формы. Опыт показывает, что связь мостиков с толстыми нитями гибкая, а их связь с тонкими нитями является весьма жесткой. На рис. 12.12 показана модель перемещения тонкой нити в результате изменения угла, под которым к ней присоединен мостик.

При окончении мышцы (rigor) возникают жесткие и неподвижные связи мостиков с тонкими нитями. Спиральная периодичность нарушается, исчезает период 42,9 нм и заменяется слоевыми линиями при 36—38 нм. В то же время период 14,3 нм сохраняется. Эти явления также можно объяснить изменением в расположении мостиков при сохранении основного скелета толстой нити.

Описанная структурная картина, согласующаяся со скользящей моделью, надежно установлена. Физическая теория мышечного сокращения должна основываться на этой модели, как на опытном факте. Молекулярное истолкование мышечного сокращения должно наряду со структурными данными учитывать результаты биохимических и физических исследований.

§ 12.3. Химия и физика мышцы

Основой биохимии мышцы является уже упомянутая (с. 392) ферментативная активность миозина (М) — его способность катализировать гидролитическое расщепление АТФ. Схема реакции:



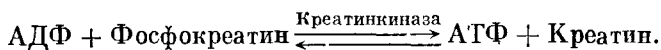
Реакция сильно зависит от ионной среды, от присутствия двухвалентных катионов. В мышце она реализуется при pH 7,4. Для реакции *in vitro* необходимо присутствие ионов Ca^{2+} , она оптимальна при концентрации этих ионов, равной концентрации АТФ или несколько большей. Ионы Mg^{2+} ингибируют АТФ-азную 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^{2+} оказывают активирующее действие. Таким образом, для АТФ-азной активности *in vivo* необходимы и Ca^{2+} , и Mg^{2+} .

Активация поперечно-полосатой мышцы происходит в результате передачи на нее нервного импульса. Сокращение может быть инициировано и искусственным электрическим импульсом (опыты Гальвани). Действие импульса приводит к увеличению концентрации ионов Ca^{2+} , взаимодействующих с фибриллой. Каждая фибрилла окружена сложной системой продольных и поперечных тонких сосудов — *саркоплазматическим ретикулумом*. С помощью

меченых атомов ^{45}Ca доказано, что подача импульса вызывает выход ионов Ca^{2+} из ретикулума в жидкость, омывающую белковые нити,— в *саркоплазму*. Концентрация свободных ионов Ca^{2+} в релаксировавшей мышце очень мала, вероятно, меньше 10^{-7} — 10^{-8} М. При активации она повышается на 2—3 порядка.

Наряду с реакцией, указанной на с. 397, идет реакция Ломанна



Доказано, что АТФ расщепляется именно при сокращении мышцы. Фтординитробензол ингибирует креатинкиназу и прекращает реакцию Ломанна. В то же время он не влияет на сокращение мышцы и на первую реакцию. С помощью этого реагента установлено, что АТФ расщепляется 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. Количества расщепляемого при сокращении мышцы АТФ соответствуют убыви фсфокреатина в реакции Ломанна.

Релаксация мышцы к исходному состоянию определяется уходом ионов Ca^{2+} в ретикулум из саркоплазмы.

Таким образом, ионы Ca^{2+} регулируют сократительные процессы в мышцах. По-видимому, это происходит при непосредственном участии тропонина и тропомиозина (см. с. 395). В отсутствие Ca^{2+} тропинин в комплексе с тропомиозином ингибирует взаимодействие актина с миозиновыми мостиками. Кальций, поступивший в саркоплазму, связывается с тропонином и прекращает его ингибирующее действие. Следовательно, Ca^{2+} играет роль дерепрессора и переключает тонкую нить из неактивного в активное состояние.

Обратимся теперь к механическим свойствам мышцы, изученным в серии многолетних биофизических работ Хилла, а также других авторов.

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

Экспериментальная методика соответствующих измерений была развита в классических работах Хилла и в дальнейшем не раз совершенствовалась. На рис. 12.13 изображена схема установки. Мышца *М* прикреплена к рычагу. Другой конец мышцы закреплен. Сокращение стимулируется электродами Э. При изучении одиночных изотонических сокращений мышца нагружается в положении *Р*. Напряжение определяется с помощью датчика, находящегося в положении *А*. При измерении изометриче-

ского напряжения датчик переводится в положение *Б*. Изотоническое укорочение определяется по движению другого конца рычага, фиксируемому с помощью фотозлемента Φ . Стопор *С*, контролируемый электромагнитом $\mathcal{ЭМ}$, применяется для того, чтобы поддерживать желаемую длину мышцы или освобождать изотермически сокращаемую мышцу до желаемой степени. Опыты с икроножной мышцей лягушки показывают, что в первые

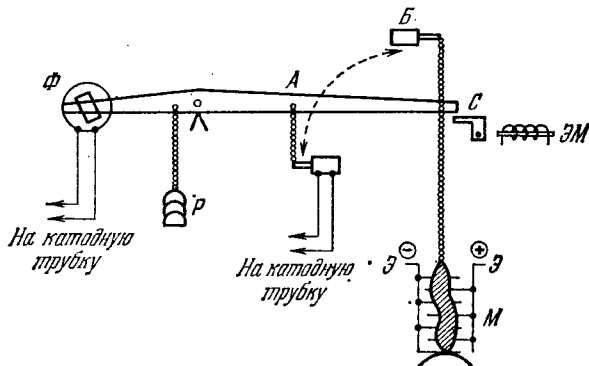


Рис. 12.13. Схема установки для изучения сокращения мышцы (Хилл).
Объяснение в тексте

15 мс после возбуждения одиночного изометрического сокращения происходит ряд изменений, определяемых процессом выделения ионов Ca^{2+} 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 P ; его максимум достигается тем раньше, чем больше этот груз. Затем происходит релаксация к исходному состоянию. Развитие изотонического напряжения в мышце следует практически той же временной кривой, что и развитие изометрического напряжения.

Хилл эмпирически установил основное, характеристическое уравнение в механике мышечного сокращения. Оно связывает стационарную скорость изотонического сокращения, укорочения, V с нагрузкой P и имеет гиперболическую форму:

$$(P + a)V = b(P_0 + P), \quad (12.12)$$

P_0 — максимальное напряжение, развиваемое мышцей, или максимальный груз, поддерживаемый мышцей без ее удлинения, a и b — константы. При $P=0$ скорость укорочения максимальна:

$$V_{\max} = b \frac{P_0}{a}. \quad (12.13)$$

Напротив, при $P = P_0$ имеем $V = 0$. При $P > P_0$ мышца уже не

укорачивается, но удлиняется. Это удлинение не следует уравнению (12.12).

Константа b , имеющая размерность скорости, быстро возрастает с температурой: при нагревании на 10°C вблизи 0°C b удваивается. Константа a составляет от $0,25P_0$ до $0,4P_0$. Следовательно, V_{\max} больше b в 2,5—4 раза.

Уравнение Хилла справедливо лишь в условиях укорочения, идущего с постоянной скоростью. В то же время область его

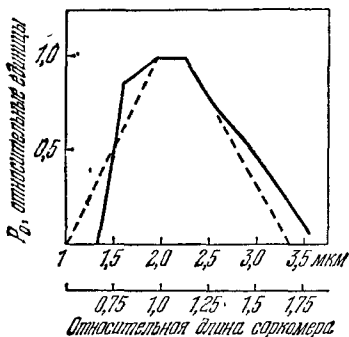


Рис. 12.14. Зависимость максимальной силы от длины саркомера. Сплошная линия — данные Эдмана, штриховая — Шенберга и Подольского

применения ограничивается длинами мышцы, близкими к физиологическим. Максимальное напряжение P_0 зависит от длины саркомера. На рис. 12.14 приведена зависимость P_0 от относительной длины саркомера в мышечном волокне: P_0 максимально и отвечает некоторому плато на рис. 12.14 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. 12.11, а). При больших длинах саркомеров перекрывание и число возможных мостиков убывает (рис. 12.11, б), убывает и P_0 . Наконец, при больших укорочениях нити деформируются (рис. 12.11, 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, слегка увеличиваясь с ее ростом. Это относится и к константе a , пропорциональной P_0 .

Механические свойства мышцы изучаются при сокращениях, одиночных или тетаническом. Единичный 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. с. 363). Работа, производимая мышцей при сокращении, равна, согласно уравнению Хилла,

$$W = P V t = b P t \frac{P_0 - P}{P + a}. \quad (12.14)$$

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

Согласно скользящей модели, напряжение, развиваемое мышцей, целиком определяется нитями актина и миозина и Z-дисками. Все эти элементы не вполне жестки, они обладают определенной податливостью. Конечные саркомеры мышечного волокна связаны с соединительной тканью сухожилий, и здесь также имеется податливость, пластичность. Одновременно эти элементы вносят некоторую упругость в движение мышцы. Однако общий вклад упругих и пластических деформаций не превышает 3% развиваемого мышцей напряжения. Все же следует рассматривать мышцу как вязкоупругое тело. Как мы увидим, уравнение Хилла описывает только вязкое течение в мышце.

Исследование вязкоупругих свойств мышцы существенно при выяснении ее кинетического поведения в нестационарном режиме (см. § 12.5).

Максимальное напряжение P_0 кроножной мышцы лягушки равно приблизительно 30 Н/см^2 , что соответствует $3 \cdot 10^{-10} \text{ Н}$ на тонкую нить. Считая, 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: сила $3 \cdot 10^{-12} \text{ Н}$, расстояние 10^{-6} см , энергия $6 \cdot 10^{-20} \text{ Дж}$ (15 кТ), время 1 мс.

Одновременно с производимой работой укорачивающаяся мышца выделяет тепло. Тепло выделяется и при изометрическом сокращении. При релаксации изотонического напряжения опускающийся груз производит над мышцей работу, также превращающуюся в тепло.

На ранней стадии сокращения, до развития напряжения или до укорочения выделяется теплота активации Q_a порядка 4,2 мДж на 1 г массы мышцы. Эта теплота, по-видимому, связана с выделением ионов Ca^{2+} в саркоплазму и с их взаимодействием с актомиозиновой системой. Далее, по мере сокращения мышцы и производства работы, выделяется теплота сокращения Q_c . Если мышца укорачивается, Q_c выделяется быстрее, чем при изометрическом сокращении за то же время. Общее изменение энергии в процессе сокращения равно

$$\Delta E = Q_a + Q_c + W. \quad (12.15)$$

Скорость выделения теплоты максимальна в области физиологических размеров мышцы. По-видимому, Q_c связано с поддержанием напряжения и возникает в результате взаимодействия толстых и тонких нитей.

В опытах Хилла мышца непрерывно возбуждалась в изометрических условиях, а затем сразу отпускалась и укорачивалась, поднимая груз. При этом выделяется сверх изометрической экстратеплота — теплота укорочения. Экстратеплота пропорциональ-

на укорочению при постоянной нагрузке, а при постоянном укорочении — нагрузке. В стационарных изотонических условиях мощность мышцы, т. е. скорость выделения энергии в виде теплоты и работы, равна

$$\dot{E} = W + \alpha V + m = (\alpha + P)V + m, \quad (12.16)$$

где m — скорость выделения теплоты при изометрическом тетаническом сокращении, αV — скорость выделения экстратеплоты.

Установлено, что если мышца может укорачиваться, полная энергия, выделяемая мышцей во время одиночного сокращения, больше, чем при изометрическом сокращении. Это *эффект Фенна*.

Механическая эффективность мышцы может быть определена как отношение получаемой работы к израсходованной энергии

$$\eta' = W/E = W/(W + Q). \quad (12.17)$$

В фазе сокращения η' достигает 45% у лягушки и 75% — у черепашки. В идеальном циклическом механохимическом процессе, производящем работу, свободная энергия остается постоянной:

$$\oint \Delta G = 0,$$

или согласно (12.3)

$$\oint f dl = - \oint \mu dn \quad (12.18)$$

(ср. (12.5)). Значение η' характеризует отклонение от (12.18), т. е. деградацию химической энергии в теплоту.

§ 12.4. Теория мышечного сокращения

Молекулярная теория мышечного сокращения до сих пор не построена. Однако ряд фактов получил удовлетворительное истолкование.

Оплатак развил теорию стационарного мышечного сокращения в рамках неравновесной термодинамики (1972). Сокращение рассматривается как пластическое течение с трением. Уравнение Хилла (12.12) используется как опытный факт и устанавливается связь скорости укорочения V со скоростью расщепления АТФ.

В ряде работ рассматриваются электростатические эффекты, применяется полиэлектролитная модель мышечных белков. Трудно совместить возможные электростатические эффекты в среде, представляющей собой децинормальный солевой раствор, с наблюдаемыми большими значениями P_0 .

Сцент-Дьердьи в свое время предложил гипотезу сокращения, основанную на квантовой миграции энергии по квазикристаллической сетке воды, окружающей миозин. Эти идеи полностью спекулятивны. Много позднее Мак-Клэйр вновь обратился к рассмотрению резонансного переноса «молекулярной энергии» в