

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

мышце (1972). Давыдов предположил, что перенос энергии происходит путем распространения *солитона* — одиночной, недиссипирующей волны колебательного возбуждения C=O-связей в α -спиралях миозина. В результате толстая нить изгибается, обеспечивая замыкание мостиков (1973). Эти гипотезы не имеют экспериментальных подтверждений и теоретических оснований.

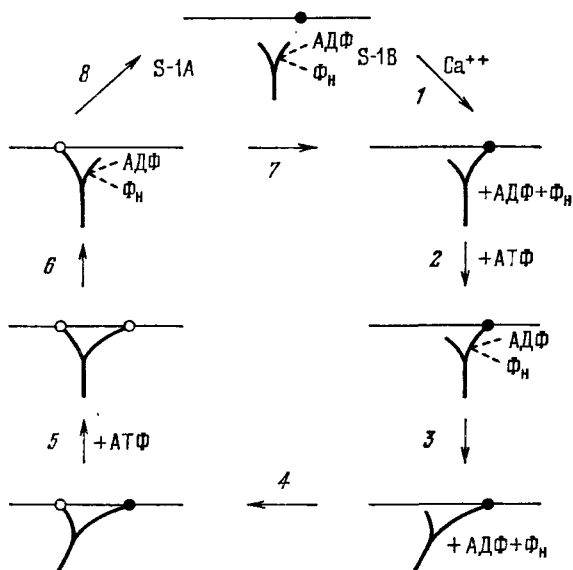


Рис. 12.15. Схема работы мостика: S-1B — часть «головки» миозина, содержащая активный центр АТФ-азы и центр связывания с F-актином, S-1A содержит только центр связывания с F-актином; 1 — поступление Ca^{++} , связывание S-1B; 2 — фосфорилирование; 3 — дефосфорилирование, конформационный переход, скольжение; 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 → S-1B; 8 — разрыв мостика

Распространение возбуждения в мышце (а также в нерве) происходит с небольшой скоростью. Здесь нет проблемы, которая требовала бы для своего решения механизма типа солитонного. Выше уже говорилось об автоволновом, а не солитонном распространении нервного импульса.

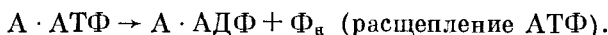
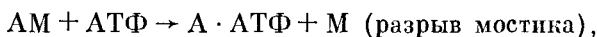
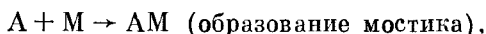
Тономура предложил наглядную молекулярную интерпретацию скользящей модели (см. с. 396). Схема Тономуры приведена на рис. 12.15. Предполагается, что: 1) сокращение связано с фосфорилированием и дефосфорилированием миозина; 2) конформация «головки» миозина меняется при добавлении АТФ; 3) связь F-актин-миозин расщепляется с образованием комплекса миозин-АТФ при высоких и миозин-фосфат-АДФ при низких концентрациях АТФ; прочность связи зависит от конформаций миозина и комплекса F-актина с регуляторным белком, конфор-

мадия которого контролируется Ca^{2+} ; 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 исходную форму.

Конформационные изменения в миозине и актине при действии АТФ и в сокращающейся мышце установлены многими методами. Однако они изучены еще недостаточно для обоснования модели, подобной описанной.

На с. 396 уже говорилось о жидкокристаллических свойствах сократительных белков. При укорочении мышцы меняется период решетки, построенной из протофибрилл. При движении решетки тонких нитей в решетку толстых нитей тетрагональная симметрия заменяется гексагональной. Это можно трактовать как полиморфный переход в жидкокристаллической системе. Вопрос требует дальнейших исследований.

Первая попытка построить количественную физическую теорию, основанную на скользящей модели, принадлежит А. Хаксли (1957). Предполагается, что активный выступ ТММ (обозначаемый далее М) осциллирует вдоль тонкой нити, а активный центр актима (А) неподвижен. Реакции имеют вид



Решается кинетическая задача, причем 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 численном подборе ряда параметров получается согласие с результатами вычисления $P(V)$ по уравнению Хилла.

Теория Хаксли усовершенствована Дещеревским (1968). 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 m — число тормозящих мостиков, получаем

$$\dot{n} = k_1(n_0 - n - m) - \frac{v}{L} n, \quad (12.19)$$

$$\dot{m} = \frac{v}{L} n - k_2 m. \quad (12.20)$$

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

нитей 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:

$$M\dot{v} = f_0(n - m) - f n_0, \quad (12.21)$$

где M — перемещаемая масса, f_0 — активная сила, развиваемая одним тянущим мостиком, f — внешняя сила (нагрузка), приходящаяся на один мостик. Уравнение (12.21) описывает движение с трением, выраженным как $f_0 m$. В стационарных условиях $\dot{n} = \dot{m} = 0$ и $\dot{v} = 0$. Исключая при этом из (12.19) — (12.21) n , m и n_0 , находим

$$(f + a)v = b(f_0 - f). \quad (12.22)$$

Это уравнение совпадает с уравнением Хилла (12.12). Все величины в (12.22) отнесены к одному мостику, v — скорость укорочения в половине саркомера. Константы a и b выражаются через k_1 , k_2 , f_0 и L :

$$a = k_1 f_0 / (k_1 + k_2), \quad (12.23)$$

$$b = k_1 k_2 L / (k_1 + k_2). \quad (12.24)$$

Таким образом, эмпирическое уравнение Хилла выведено теоретически. Уравнение отвечает стационарному скольжению нитей с силой трения, пропорциональной скорости.

Мы видим, что цикл Дешеревского не включает обратных процессов. При их учете получаем (ср. с. 315)

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

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 рассмотренный. Этот второй цикл — замкнутая цепь химических превращений, в ходе которых расщепляется АТФ.

Эта теория дает правильное решение для стационарного изотонического сокращения, но не объясняет развитие напряжения при изометрическом сокращении.

Изложим теорию стационарного сокращения, основанную на теории абсолютных скоростей реакций (Волькенштейн, 1969).

Исходим 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 . Замыкание и размыкание мостика и создает трение между нитями. Второй закон Ньютона запишется в виде

$$M\dot{V} = P' - P - BV, \quad (12.25)$$

где M — перемещаемая масса, P — приложенное напряжение, P' — развиваемое напряжение, BV — сила трения. В стационар-

ных условиях $\dot{V} = 0$. Представим P в виде $n_0 f$, где n_0 — максимальное число работающих мостиков. Мостики работают асинхронно, и при данной нагрузке в укорочении мышцы участвует лишь некоторое эффективное число мостиков $n = w n_0$, где $w < 1$. Эти мостики, замыкаясь, развивают напряжение $P' = n f_0 = w n_0 f_0$. Тем самым они ответственны за внутреннее трение, следовательно, $B = \beta n = \beta w n_0$. Величина w зависит от P , т. е. от f . Получаем для стационарного режима

$$w f_0 - f - \beta w v = 0, \quad (12.26)$$

откуда

$$v = \frac{1}{\beta} \left(f_0 - \frac{f}{w} \right). \quad (12.27)$$

Физическое предположение состоит в том, что $w = n/n_0$ является функцией лишь силы f , но не скорости v . Зависимость w от v возникает лишь вследствие зависимости силы от скорости. Это предположение независимо от закона сил (12.25), (12.26). Определим вид функции $w(f)$. При максимальной нагрузке P_0 груз поддерживают все мостики, т. е. $n(f_0) = n_0 w(f_0) = n_0$ и $w(f_0) = 1$. Соответственно, согласно уравнению (12.27), при $f = f_0$ скорость $v = 0$. При $f = 0$ работает минимальное число мостиков $n(0) = n_0 w(0) = n_{\min}$ и $w(0) = n_{\min}/n_0 = r < 1$. Максимальная скорость укорочения при $f = 0$ равна

$$v_{\max} = f_0/\beta. \quad (12.28)$$

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

$$P = n_0 f = (A + Cn) f_0.$$

При $f = f_0$ имеем $n = n_0$ и $n_0 = A + Cn_0$; при $f = 0$ получаем $n = n_{\min} = r n_0$ и $A = -C r n_0$. Находим

$$w = n/n_0 = r + (1 - r) f/f_0. \quad (12.29)$$

Подставляя это выражение в (12.27), получаем уравнение Хилла в форме

$$v \left(\frac{r}{1-r} f_0 + f \right) = \frac{f_0}{\beta} \frac{r}{1-r} (f_0 - f). \quad (12.30)$$

Таким образом, константы a и b имеют вид

$$a = \frac{r}{1-r} f_0 r \quad (12.31)$$

$$b = \frac{r}{1-r} \frac{f_0}{\beta} = \frac{a}{\beta}. \quad (12.32)$$

Опыт дает $a \approx 0,25 f_0$. Следовательно, $r/(1-r) \approx 0,25$ и $r \approx 0,2$.

Из уравнения (12.30) следует

$$v_{\max} = \frac{f_0}{\beta} = \frac{1-r}{r} b \approx 4b. \quad (12.33)$$

Трение определяется всей совокупностью событий, происходящих при замыкании мостика. Будем рассматривать как элементарный акт замыкание мостика, гидролиз одной молекулы АТФ, конформационное превращение мостика и производство работы $f_0 L$, где L — путь единичного укорочения, и замыкание мостика. Обратный микроскопический акт приводит к синтезу одной

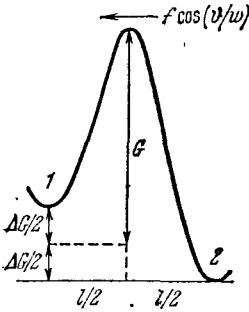


Рис. 12.16. Кривая свободной энергии

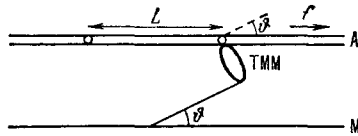


Рис. 12.17. Схема работающего мостика

молекулы АТФ из АДФ и Φ_n к производству работы $f_0 L$ над системой.

Воспользуемся теорией внутреннего трения жидкостей, развитой Эйрингом (ср. с. 175). Изменение состояния системы можно представить кривой свободной энергии, показанной на рис. 12.16. 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 видно и непосредственно из сильной зависимости b от температуры (с. 490). Приходящаяся на мостик внешняя сила, равная $P/n = n_0 f/n = f/w$, препятствует переходу $1 \rightarrow 2$ и способствует обратному переходу $2 \rightarrow 1$. Эта сила направлена вдоль мышечного волокна и, следовательно, под некоторым углом θ к мостику (рис. 12.17). Тем самым на мостик действует сила $f \cos \theta/w$, которой отвечает энергия $fl \cos \theta/w$, где l — длина химической или хелатной связи, соединяющей выступ ТММ с активным центром актина.

Скорость укорочения представится в виде

$$v = (v_+ - v_-)L \equiv vL, \quad (12.34)$$

где v_+ и v_- — числа элементарных актов перехода через активационный барьер в единицу времени соответственно в направлениях $1 \rightarrow 2$ и $2 \rightarrow 1$. Согласно теории Эйринга имеем (см. рис. 12.16)

$$v_+ = \frac{\kappa T}{h} \exp\left(-\frac{G_+}{\kappa T}\right), \quad v_- = \frac{\kappa T}{h} \exp\left(-\frac{G_-}{\kappa T}\right), \quad (12.35)$$

где \hbar — постоянная Планка, κ — постоянная Больцмана,

$$\begin{aligned} G_+ &= G + \frac{fl \cos \vartheta}{2w} - \frac{\Delta G}{2}, \\ G_- &= G - \frac{fl \cos \vartheta}{2w} + \frac{\Delta G}{2}, \end{aligned} \quad (12.36)$$

т. е.

$$v = v_+ - v_- = \frac{\kappa T}{\hbar} 2 \operatorname{sh} \left(\frac{\Delta G}{2\kappa T} - \frac{fl \cos \vartheta}{2w\kappa T} \right) \exp \left(-\frac{G}{\kappa T} \right). \quad (12.37)$$

При $f = f_0$ скорость $v = 0$, т. е. $v_+ = v_-$. При этом $w = 1$. Получаем $\Delta G = f_0 l \cos \vartheta$ и

$$v = \frac{\kappa T}{\hbar} 2 \operatorname{sh} \left[\frac{l \cos \vartheta}{2\kappa T} \left(f_0 - \frac{f}{w} \right) \right] \exp \left(-\frac{G}{\kappa T} \right). \quad (12.38)$$

Если

$$\left(f_0 - \frac{f}{w} \right) l \cos \vartheta \ll 2\kappa T, \quad (12.39)$$

то

$$v \approx \frac{l \cos \vartheta}{\hbar} \left(f_0 - \frac{f}{w} \right) \exp \left(-\frac{G}{\kappa T} \right) \quad (12.40)$$

и

$$v \approx \frac{lE \cos \vartheta}{\hbar} \left(f_0 - \frac{f}{w} \right) \exp \left(-\frac{G}{\kappa T} \right). \quad (12.41)$$

Мы получили уравнение, аналогичное (12.27). Сравнивая уравнения (12.27) и (12.41), находим

$$\beta = \frac{\hbar}{Ll \cos \vartheta} \exp \left(\frac{G}{\kappa T} \right) \quad (12.42)$$

и

$$b = \frac{r}{1-r} \frac{f_0 Ll \cos \vartheta}{\hbar} \exp \left(-\frac{G}{\kappa T} \right), \quad (12.43)$$

$$v_{\max} = \frac{f_0 Ll \cos \vartheta}{\hbar} \exp \left(-\frac{G}{\kappa T} \right). \quad (12.44)$$

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

Проведем численные оценки. Прежде всего необходимо убедиться в справедливости условия (12.39). Напряжение поддерживается в каждой половине саркомера. Для икроножной мышцы лягушки число мостиков N в объеме, равном 1 см^3 , умноженному на длину половины саркомера $1,1 \text{ мкм}$, равно $6,5 \cdot 10^{12}$. Опыт дает P_0 порядка 300 кПа . Один мостик создает силу $f_0 = P_0/N = 4,6 \cdot 10^{-12} \text{ Н}$. Примем длину связи $l = 0,2 \text{ нм}$ и $\cos \vartheta < 1$ положим равным $0,5$. Получаем $f_0 l \cos \vartheta = 4,6 \cdot 10^{-22} \text{ Дж} = 2\kappa T \cdot 0,055$. Условие выполнено.

Максимальная скорость укорочения икроножной мышцы лягушки при 0°C V_{\max} равна $1,33\Lambda_0/\text{с}$, где Λ_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 10 нм . Подставляя в (12.44) значения f_0 , L , $\cos \vartheta$, l из экспериментального значения v_{\max} (или b), находим $G \approx 59 \text{ кДж/моль}$. При повышении температуры на 10 К (с 300 до 310 К) b должно возрастать в $2,14$ раза. Опыт дает увеличение в $2,05$ раза. Излагаемая теория хорошо объясняет зависимость константы b от температуры.

Из написанных уравнений следует, что

$$w = b / (b + v). \quad (12.45)$$

Если $v = 0$, то $w = 1$; если $v = v_{\max} = b(1 - r)/r$, то $w = w_{\min} = r$:

$$w_{\min} = r = b / (b + v_{\max}). \quad (12.46)$$

Естественно, что эта теория дает результаты, эквивалентные теории Дещеревского. Из уравнений (12.23) и (12.31) следует: $k_2/k_1 = (1 - 2r)/r$. Подставляя в уравнение (12.19) стационарное значение $m = nv/Lk_2$ из (12.20), находим

$$\dot{n} = k_1 n_0 - \left(k_1 + \frac{k_1 + k_2}{k_2 L} v \right) n \quad (12.47)$$

и при $\dot{n} = 0$ получаем стационарное отношение $n/n_0 = w$. Приравняв его выражению (12.45), получаем

$$k_1 \left(k_1 + \frac{k_1 + k_2}{k_2 L} v \right)^{-1} = \frac{b}{b + v}. \quad (12.48)$$

Из этих соотношений находим

$$k_1 = \frac{l \cos \vartheta}{h} \frac{f_0 r}{1 - 2r} \exp\left(-\frac{G}{kT}\right), \quad k_2 = \frac{l \cos \vartheta}{h} f_0 \exp\left(-\frac{G}{kT}\right). \quad (12.49)$$

В изложенной теории трение возникает в результате замыкания и размыкания мостиков, так как эти процессы требуют энергии активации. Теория согласуется с принципом микроскопической обратимости и выражает кинетические константы через молекулярные параметры. Тем не менее это не истинно молекулярная теория — детальный молекулярный механизм сокращения пока не известен. Из теории следует пропорциональность величин b и P_0 , фигурирующих в уравнении Хилла.

Теория теплопродукции мышцы предложена Тавадой, Коуносу и Осавой (1974). Предполагается, что энергия, освобождаемая при сокращении мышцы, складывается из запасенной энергии, диссипируемой в центрах одного типа, и энергии, получаемой за счет распада АТФ в центрах другого типа. Теплота укорочения получается из диссипированной энергии. Предполагается, тем самым, что в двух типах центров действуют две различные актомиозиновые АТФ-азы. Ряд фактов свидетельствует в пользу этих предположений, и теория дает разумное согласие с опытом. Однако проблему нельзя считать решенной, так как теория содержит еще не доказанные постулативные положения.

§ 12.5. Кинетические свойства мышцы

Изложенная количественная теория относится к стационарному мышечному сокращению. Не меньший интерес представляют динамические свойства мышцы в нестационарном режиме. Стационарное сокращение имеет характер пластического тече-