

УДК 577.37

БИОФИЗИКА КЛЕТКИ

ТЕОРИЯ СОКРАЩЕНИЯ АСИНХРОННЫХ МЫШЦ

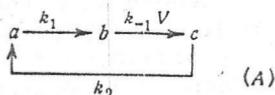
В. И. ДЕЩЕРЕВСКИЙ

Институт биологической физики АН СССР, Пущино (Московская область)

Кинетическая теория сокращения поперечнополосатых мышц, разработанная ранее для скелетных мышц позвоночных, описывает также автоколебательные сокращения летательных мышц насекомых, если в ней учтены особенности их структурной организации. Теория дает разумное количественное согласие с экспериментальными данными. Целый ряд фактов впервые получил объяснение в рамках «кинетической модели». Неизменность «молекулярных параметров» модели при переходе от скелетных мышц позвоночных к летательным мышцам насекомых свидетельствует о единстве их элементарных сократительных механизмов.

Асинхронные мышцы, к которым относятся летательные мышцы некоторых видов насекомых, получили свое название благодаря способности давать несколько сокращений в ответ на одиночное раздражение [1, 2]. Способностью к автоколебаниям обладают не только живые мышцы этого типа, но и их глицеринированные волокна [3]. Это означает, что осциллирующие сокращения являются внутренним свойством белковой сократительной системы таких мышц. Биохимический состав [4], свойства сократительных белков [5] и структурная организация [6] летательных мышц насекомых и скелетных мышц позвоночных в основном одинаковы. Это позволяет надеяться, что и сократительные механизмы этих типов мышц сходны. В таком случае «кинетическая модель» сокращения поперечнополосатых мышц, предложенная ранее [7, 8, 17], должна быть пригодна для описания автоколебательных режимов сокращения летательных мышц насекомых.

Кинетическая модель основана на «гипотезе скольжения» [9, 10] и на постулате о трех существенных стадиях в элементарном рабочем цикле мнозинового моста:

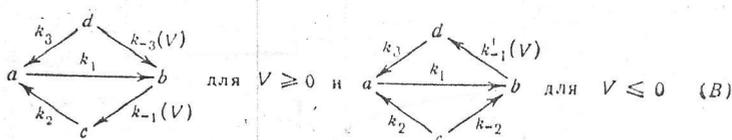


В состоянии (a) находятся разомкнутые мосты; в состоянии (b) — замкнутые мосты, развивающие активную силу; в состоянии (c) — замкнутые мосты, тормозящие относительное перемещение нитей. Замкнувшись, мост находится в состоянии (b) пока нити не сдвинутся на интервал δ , после чего попадает в состояние (c), где получает возможность разомкнуться. Переходы между этими состояниями рассматриваются с формальной точки зрения как мономолекулярные необратимые реакции с константами скоростей, обозначенными около соответствующих стрелок. Скорость перехода из (b) в (c) пропорциональна скорости от-

посительного движения нитей V и $1/\delta = k_{-1}$. Подробное обоснование такой схемы элементарного цикла миозинового моста и анализ сокращения скелетных мышц позвоночных в различных режимах даны в работах [8, 17].

Уточнение модели. Две специфические черты функционирования и структуры летательных мышц должны быть учтены при моделировании их работы.

1. Возбужденная летательная мышца, соединенная с резонансной нагрузкой, циклически меняет свою длину: удлиняется и укорачивается. От направления относительного движения толстых и тонких протофибрилл зависит последовательность состояний, через которые проходит замкнутый миозиновый мостик. Моделируя работу скелетных мышц, мы рассматривали различные режимы сокращения, но не удлинения их. Поэтому схема элементарного цикла миозинового моста (А) должна быть дополнена следующим образом:



Согласно такой схеме, при растяжении мышцы ($V < 0$) замкнутые мосты вследствие относительного движения нитей переходят из состояния (c) в (b) и из (b) в (d) . В состояниях (c) и (d) они имеют возможность разомкнуться. При сокращении мышцы ($V > 0$) мостики, не успевшие разомкнуться в состоянии (d) , переходят в (b) , а из (b) в (c) . В состоянии (d) мост развивает положительную силу, т. е. направленную так же, как в состоянии (b) , абсолютная величина которой f_d , по-видимому, в несколько раз больше, чем сила f , развиваемая в состояниях (b) и (c) [8, 17].

2. Определение структурной функции $\alpha(l)$ составляет предмет второго уточнения модели. Известно, что небольшое растяжение глицеринированных волокон летательных мышц вызывает увеличение их АТФазной активности, но такое же воздействие на скелетные мышцы никак не влияет на их ферментативные свойства [11]. В летательных мышцах в отличие от скелетных толстые нити не оканчиваются на границе анизотропного и изотропного дисков. Утоньшаясь, они достигают Z-мембран и, по-видимому, соединяются с ними [12]. Возможно, что активация АТФазы глицеринированных волокон летательных мышц обусловлена растяжением толстых нитей и, как следствие этого, увеличением на их поверхности числа активных центров [11]. Такое объяснение предполагает, что сокращение летательных мышц происходит не по типу «скольжения», и, следовательно, модель, основанная на «гипотезе скольжения», неприменима к описанию их работы.

Однако возможно объяснение этого эффекта в рамках механизма «скольжения», который, по-видимому, справедлив и в случае летательных мышц [13]. Увеличение Ca^{++} -чувствительной АТФазной активности и изометрической силы глицеринированных летательных волокон при растяжении может быть связано с изменением относительного расположения миозиновых мостов M и активных центров тонких нитей A . Ферментативно активной парой является каждая «удобно расположенная» пара MA . Среднее число таких пар в саркомере будет зависеть от его длины при следующих двух условиях: а) главные осевые периоды в расположении M на толстых нитях и A на тонких — одинаковы и б) существует синхронизация в расположении M на всех толстых и A на всех тонких нитях в целом саркомере, т. е. существует дальний трехмерный порядок в расположении активных центров в летательных мышцах.

Недавнее электронномикроскопическое исследование [14] продемонстрировало, что структура летательной мышцы в контрактуре действительно отвечает этим жестким требованиям. Основной осевой период на толстых и тонких нитях равен 380 Å, что составляет примерно 3,5% половины длины саркомера. Если такой структурой обладает и нативная мышца, то число ферментативно активных единиц в ней должно периодически меняться при растяжении. Из дальнейшего рассмотрения ясно, что амплитуда колебаний в этом случае не должна превышать 2—3% длины мышцы. Это требование выполняется для глициринированных, но не для живых летательных мышц. Это может означать, что если в глициринированных волокнах структура толстых нитей фиксирована, то в нативных она зависит от длины саркомера. Небольшое изменение степени закручивания толстых нитей без изменения их длины при растяжении саркомера может привести к совпадению главных осевых

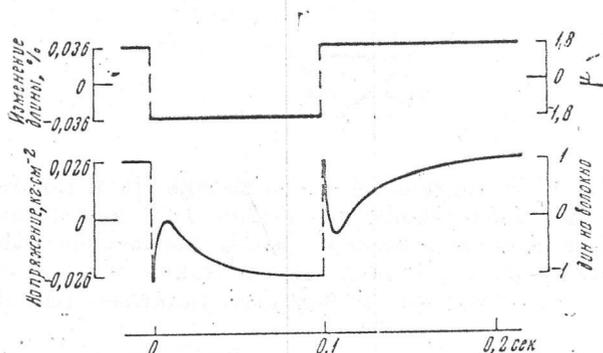


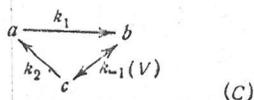
Рис. 1. Реакция активированных глициринированных летательных волокон на быстрое изменение длины из [3]

периодов миофибриллярных и актиновых нитей и к резкому увеличению числа ферментативно активных пар МА. Увеличение амплитуды колебаний может быть обусловлено существованием последовательной упругой компоненты [17].

Так или иначе, в физиологическом диапазоне изменения длины летательных мышц число активных пар МА представляет монотонно возрастающую функцию от длины саркомера. Для глициринированных волокон эта функция имеет значительный линейный участок ($\sim 2\%$ длины покоя), крутизна которого соответствует увеличению ферментативной активности и изометрической силы от 0 до 100% при удлинении волокна на 2,5—3% [11].

Упрощение схемы элементарного цикла. Реакция глициринированных волокон на быстрые изменения длины (рис. 1), исследованная в работе [3], позволяет определить константы k_1 , k_2 и k_3 . Быстрые фазы роста силы после мгновенного укорочения и спада силы после удлинения мышцы обусловлены разрывом мостов в состояниях (с) и (d) соответственно, что дает $k_2 \approx k_3 \approx 100-150 \text{ сек}^{-1}$. Медленный подъем силы после растяжения обусловлен замыканием вновь появившихся вследствие растяжения «удобно расположенных» пар МА, откуда $k_1 \approx 50 \text{ сек}^{-1}$. Крутизна изменения равновесной силы при удлинении в этом опыте совпадает с оценками из работы [11]. Точность определения k_1 достаточна, чтобы говорить о совпадении ее величины в летательных и скелетных мышцах, которое еще раз подтверждает сходство их сократительных механизмов. Основываясь на этом убеждении, мы будем считать, что константа k_{-1} в летательных мышцах имеет то же значение, что и в скелетных: $k_{-1} = 10^6 \text{ см}^{-1}$. Очевидно, k'_{-1} , как и k_{-1} , представляет обратную величину активной зоны δ , т. е. $k'_{-1} = k_{-1}$. Константа k_{-2} может быть выбрана произвольным образом, поскольку модель ма-

лочувствительна к ее величине. Это объясняется тем, что в состоянии (с) при $V < 0$ находится мало мостов по сравнению с состоянием (b) из-за сравнительно большой величины константы k_2 . По физическому смыслу k_{-2} должна совпадать по порядку величины с k_{-1} . Как отмечалось, в состоянии (d) тянущая сила мостика примерно в 6 раз больше, чем в состоянии (b), а константа скорости размыкания приблизительно равна k_2 . Для режимов сокращения, для которых доля мостиков в состоянии (d) мала (это требование выполняется для гармонических колебаний), реальное состояние (d) можно заменить состоянием, в котором тянущая сила равна f , как и в состоянии (b), а константа разрыва мостика в 6 раз меньше ее истинной величины. Поскольку эта эквивалентная константа оказывается в несколько раз меньше, чем k_1 и k_2 , мы пренебрежем ветвью bda и будем рассматривать следующий элементарный цикл:



в котором направление перехода между (b) и (с) определяется знаком скорости: при $V > 0$ мостики переходят из (b) в (с).

Математическая формулировка и результаты. Система уравнений, описывающих кинетические процессы в летательной мышце, согласно схеме (С) выглядит следующим образом:

$$\begin{array}{ll} \text{при } V \geq 0 & \text{при } V \leq 0 \\ \frac{dn}{dt} = k_1[\alpha(l) - n - m] - k_{-1}Vn & \frac{dn}{dt} = k_1[\alpha(l) - n - m] - k_{-1}Vm, \\ \frac{dm}{dt} = k_{-1}Vn - k_2m, & \frac{dm}{dt} = k_{-1}Vm - k_2m, \end{array} \quad (1)$$

где n и m — число мостиков в состояниях (b) и (с) соответственно, а $\alpha(l) = \alpha_0(1 - l/l_0)$ описывает зависимость числа потенциально активных пар МА от укорочения половины саркомера l ($0 \leq l \leq l_0$), α_0 и l_0 — константы.

В настоящее время аэродинамические свойства крыла и механические свойства его подвески у насекомых изучены недостаточно подробно. Поэтому мы не будем рассматривать автоколебательных режимов работы летательных мышц и ограничимся рассмотрением вынужденных колебаний, т. е. мы будем считать, что закон изменения длины саркомера во времени задан, и вычислим силу, развиваемую мышцей, работу и среднюю мощность за период. Экспериментальное изучение таких режимов работы летательных мышц и их глицеринированных моделей дает наиболее полную информацию об их сократительных свойствах [3].

Будем считать, что $l = l_0/2 - \gamma l_0/2 \cos \omega t$, т. е. гармонические колебания длины с амплитудой $\gamma l_0/2$ ($\gamma \leq 1$) происходят около средней точки линейной характеристики $\alpha(l)$. Аналитическое исследование удобнее проводить, когда изменение длины во времени задается не в явном виде, а с помощью системы двух уравнений с подходящими начальными условиями:

$$\begin{array}{ll} dl/dt = V & l(0) = l_0/2 (1 \pm \gamma), \\ dV/dt = \omega^2(l_0/2 - l) & V(0) = 0. \end{array} \quad (2)$$

Производя линейную замену переменных в системах уравнений (1) и (2)

$$n = a_0 X, \quad m = a_0 Y, \quad l = Z/k_{-1}, \quad V = k_1 U/k_{-1}, \quad t = \tau/k_1, \quad (3)$$

лучшим

$$\left. \begin{aligned} dX/d\tau &= 1 - X - Y - \beta Z - UX & X(0) &= X_+^0 \\ dY/d\tau &= UX - qY & Y(0) &= Y_+^0 \\ dZ/d\tau &= U & Z(0) &= Z_+^0 = \frac{1-\gamma}{2\beta} \\ dU/d\tau &= v^2 \left(\frac{1}{2\beta} - Z \right) & U(0) &= U_+^0 = 0 \end{aligned} \right\} \text{ для } U \geq 0 \quad (4)$$

$$0 \leq \tau \leq \frac{\pi}{v};$$

$$\left. \begin{aligned} dX_-/d\tau &= 1 - X_- - Y_- - \beta Z_- - UY_- & X_-(0) &= X_-^0 \\ dY_-/d\tau &= UY_- - qY_- & Y_-(0) &= Y_-^0 \\ dZ_-/d\tau &= U & Z_-(0) &= Z_-^0 = \frac{1+\gamma}{2\beta} \\ dU_-/d\tau &= v^2 (1/2\beta - Z_-) & U_-(0) &= U_-^0 = 0 \end{aligned} \right\} \text{ для } U \leq 0 \quad (5)$$

$$0 \leq \tau \leq \frac{\pi}{v},$$

где $\beta = 2/k_{-1}l_0$, $q = k_2/k_1$, $v = \omega/k_1$.

Аналитические исследования проводились следующим образом. Автономные системы уравнений 4-го порядка (4) и (5) линеаризовались около общей стационарной точки

$$X_s = 1/2, \quad Y_s = 0, \quad Z_s = 1/2\beta, \quad U_s = 0. \quad (6)$$

Они имеют одинаковые характеристические корни:

$$\lambda_1 = -1, \quad \lambda_2 = -q, \quad \lambda_3 = iv, \quad \lambda_4 = -iv. \quad (7)$$

Были найдены решения линеаризованных систем

$$\vec{h}_+ = \begin{pmatrix} X_+ \\ Y_+ \\ Z_+ \\ U_+ \end{pmatrix} \text{ для (4) и } \vec{h}_- = \begin{pmatrix} X_- \\ Y_- \\ Z_- \\ U_- \end{pmatrix} \text{ для (5);} \quad (8)$$

\vec{h}_+ и \vec{h}_- зависят от начальных условий

$$\vec{h}_+^0 = \begin{pmatrix} X_+^0 \\ Y_+^0 \\ Z_+^0 \\ U_+^0 \end{pmatrix} \quad \text{и} \quad \vec{h}_-^0 = \begin{pmatrix} X_-^0 \\ Y_-^0 \\ Z_-^0 \\ U_-^0 \end{pmatrix} \quad (9)$$

соответственно и от параметров β , q , v , γ . Предельный цикл был найден путем циклической подстановки решений линеаризованных систем (4) и (5) на i -м шаге в качестве начальных значений в решения линеаризованных систем (5) и (4) соответственно на $i+1$ -м шаге и затем нахождения предела последовательностей (h_+^i) и (h_-^i) при $i \rightarrow \infty$. Работа мышцы за период на предельном цикле вычислялась следующим образом:

$$A' = \int_0^{\pi/v} [X_+(\bar{X}_+^0, \bar{Y}_+^0, \tau) - Y_+(\bar{X}_+^0, \bar{Y}_+^0, \tau)] U_+ d\tau +$$

$$+ \int_0^{\pi/v} [X_-(\bar{X}_-^0, \bar{Y}_-^0, \tau) - Y_-(\bar{X}_-^0, \bar{Y}_-^0, \tau)] U_- d\tau,$$

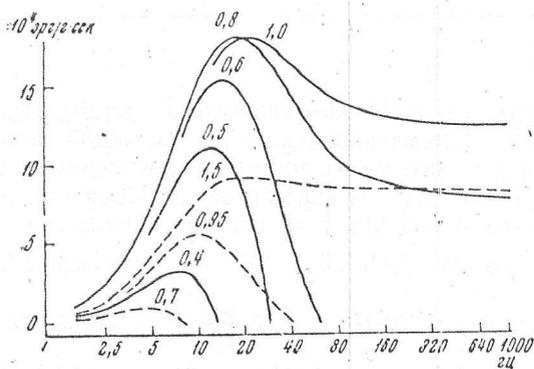


Рис. 2. Теоретическая зависимость мощности летательных мышц от частоты при различных значениях параметров q и β ($\gamma=1$) Для штриховых кривых $q=2$, для сплошных — $q=4$. Величины β указаны около каждой кривой

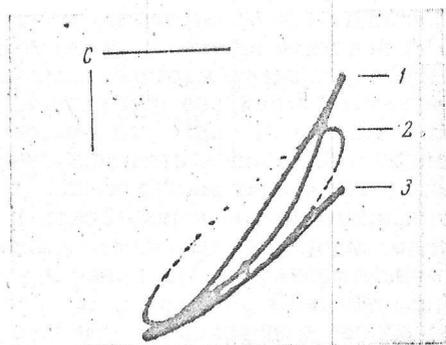


Рис. 4. Экспериментальные «фазовые траектории» (из работы [15])

Абсцисса — длина, ордината — сила мышцы. Частоты вынужденных колебаний для кривых 1, 2 и 3 равны соответственно 0,2, 2 и 12 гц

где $\bar{X}_+^0 = \lim_{l \rightarrow \infty} (X_+^0)_l$ — начальное значение X для системы (4) на предельном цикле, $\bar{Y}_+^0, \bar{X}_-^0, \bar{Y}_-^0$ имеют аналогичный смысл.

В результате такого анализа получены выражения для работы за период и средней мощности в установившемся режиме колебаний:

$$A' = \frac{\pi \gamma^2 v \left[v^2 \left(4\beta - \frac{2q}{q-1} \right) + q^2 (4\beta - 1) - q \frac{q+1}{q-1} \right]}{16 \beta^2 (1+v^2) (q^2 + v^2)}, \quad (11)$$

$$N' = \frac{v}{2\pi} A'. \quad (12)$$

Сопоставление расчетов по этим формулам с численным решением системы (4) — (5) показало, что линейное приближение дает хорошую точность в широком диапазоне частот.

Зависимость мощности от частоты при нескольких значениях параметров β и q ($\gamma=1$), рассчитанная по формуле (11), приведена на рис. 2. На рис. 2 и 4 показаны расчетные и экспериментальные фазовые портреты глицириноватых летательных волокон в режиме вынужденных колебаний. Первые

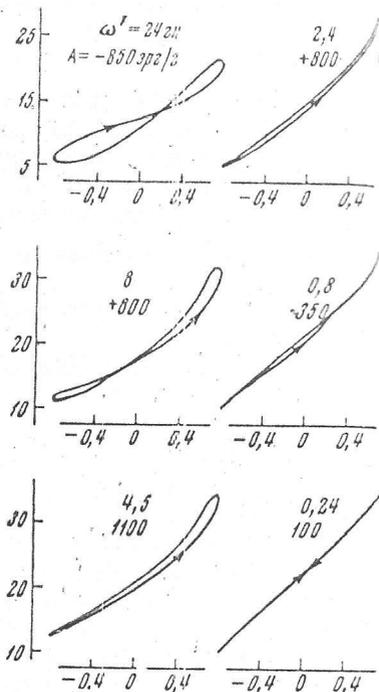


Рис. 3. Эволюция «фазового портрета» при изменении частоты вынужденных колебаний: численные решения системы (5) — (6) при $\gamma=1$, $q=3$; $\beta=0,5$

Верхнее число — линейная частота в гц, нижнее число — работа за период в эрг на 1 г мышцы. Абсцисса — изменение длины мышцы в %. Ордината — сила мышцы. 1 ед. = $6 \cdot 10^4$ дин/см²

получены интегрированием системы (4) — (5), вторые взяты из работы [15]. Переход от безразмерных силы, укорочения, частоты, работы и мощности к соответствующим величинам, имеющим обычную размерность, осуществляется следующим образом: удельная сила $P = f\alpha_0(X - Y) \simeq 3 \cdot 10^6(X - Y) \text{ дин/см}^2$, где $f\alpha_0$ — максимальная сила на 1 см^2 поперечного сечения мышцы; относительное укорочение $\frac{2Z}{k_{-1}s} \cdot 100 \simeq 0,8 Z\%$, где s — длина саркомера; удельная работа за период $A = \frac{4f\alpha_0}{k_{-1}s} A' \simeq 5 \cdot 10^4 A' \text{ эрг/см}^3$; удельная средняя мощность $N = \frac{4f\alpha_0 k_1}{k_{-1}s} N' \simeq 2,5 \cdot 10^6 N' \text{ эрг/сек см}^3$; линейная частота $k_1 v / 2\pi \simeq 8 v \text{ гц}$.

Обсуждение результатов

Из сопоставления рис. 3 и 4 видно качественное сходство зависимости теоретических и экспериментальных фазовых портретов от частоты. При понижении частоты фазовая траектория имеет тенденцию к вырождению в линию, при средних частотах — это эллипс, при умеренно высоких — восьмерка. При дальнейшем повышении частоты траектория вновь превращается в эллипс, но с отрицательным направлением обхода. Физические причины такого поведения фазовой траектории следующие. При малой скорости относительного движения нитей (низкая частота) число замкнутых мостиков однозначно определяется длиной саркомера и равно $\alpha(l)$ — максимальному числу способных замкнуться при данной длине пар МА. Поэтому величина силы, развиваемой мышцей, не зависит от направления движения, и траектория вырождается в линию. На средней частоте из-за конечной величины констант, входящих в уравнения (1), число мостов в состоянии (b) при укорочении будет превышать равновесный уровень, а при растяжении окажется ниже него, что и дает эллиптическую траекторию с положительным балансом работы мышцы за период. При повышении частоты в фазе укорочения начинает играть все более заметную роль накопление мостиков в торозящем состоянии из-за конечной величины константы k_2 , что приводит к снижению силы, развиваемой мышцей в этой фазе. Наоборот, в фазе растяжения, особенно в ее начале, сила возрастает из-за подкачки в состояние (b) мостиков, не успевших разомкнуться в состоянии (c). Эти эффекты приводят к появлению траекторий типа восьмерки и при дальнейшем повышении частоты — эллипса с отрицательным балансом работы. Крутизна зависимости $\alpha(l)$ (параметр β) и отношение констант k_2 и k_1 (параметр q) определяют величину мощности и диапазон частот, в котором мышца совершает положительную работу в цикле сокращения — растяжения.

Предложенная модель качественно согласуется с известными экспериментальными данными, не имевшими до сих пор удовлетворительного объяснения [3, 15, 16].

1. Квадратичная зависимость мощности глицеринированных летательных волокон от амплитуды вынужденных колебаний в диапазоне от 0 до 2% от длины мышцы прямо следует из формулы (11), справедливой в линейном участке зависимости $\alpha(l)$ ($\sim 2\%$ от длины мышцы).

2. Уменьшение мощности, изменение формы и уменьшение наклона фазовой траектории при отклонении средней длины мышцы, около которой происходят колебания, от оптимальной величины объясняется нелинейностью характеристики $\alpha(l)$: крутизна ее максимальна в среднем линейном участке и уменьшается к краям. Это приводит к уменьшению параметра β при смещении рабочей точки из среднего положения. Зависимость мощности от параметра β видна из рис. 2.

3.

() -

. 2.

q

. 2

при огра

, е ,

4.

,

, ω_m , при гли-

0,

,

,

,

с ает.

,

ц

н

, как

ω_2 [7].

q

Уменьшение диапазона ра-

« , . 2), »

(.

(1), . .

ция, когда ω_m в глицеринированных мышцах окажется ниже, а ω_0 выше, чем в живых (см. рис. 2).

изменения мощности и ω_m при изменении параметров в реальных пре-

1. Pringle J. W. S., J. Physiol. 108, 226, 1949.
2. Roeder K. D., Biol. Bull., 100. 95, 1951.
3. Jewel B. R., Ruegg J. C., Proc. Roy. Soc., B164, 428, 1966.
4. minz D. R. and .., BBA, 63, 106, 1962.
5. M ru ama K., Cellular and Compar. Physiol., 51, 173, 1958.
6. Huxle H., Hans n J., J. Appl. Phys. 28, 11, 1957.
7. e epe .., 13, 928, 1968.
8. dshsherevski [Deshchervsky] V.I., Proc. V Meet FEBS, Praha, 1968 [Proc. Conf. Biolog.Biochem.Osc., Prague, 1968. Ac. Press, N.Y., London, 1973, p. 311-328.].
9. Huxle A. F., NiedegerkeD.R., Nature, 173, 971, 1954.
10. Huxle H. E., Hans n J., Nature, 173, 973, 1954.
11. Chaplain R. A., BBA, 131, 385, 1967.
12. Garamv lg i N.J. Ultrastruct. Res., 13, 409, 1965.
13. Hans n J., J.Biophys. Biochem. Cytol., 2, 691, 1956.

14. Reedy M. K., J. Mol. Biol., 31, 155, 1968.
15. Tregear R. T. Current top. bioenergetics, vol. 2, p. 269, Acad. Press, 1967.
16. . . . - o . . . , 1963.
17. . . . , 818-69, ., 1969 .

28. II. 1968

THEORY OF ASYNCHRONEOUS MUSCLES CONTRACTION

V. I. DESHCHEREVSKV

Institute of Biological Physics, Acad. Sci. USSR, Pushchino (Moscow region)

The kinetic theory of striated muscle contraction which has been developed for skeletal muscles is applicable to insect flight muscles, if the peculiarities of their structure are taken into consideration.

Evolution of the length-tension diagrams with the frequency of driven oscillations coincides with the experimental one (including the eight-shaped diagrams). The dependence of the work in cycle and power output upon the frequency and amplitude of driven oscillations is given in an analytical form. The calculated data are in reasonable quantitative accordance with the experimental ones.

The theory offers a qualitative explanation of the dependence of work in cycle upon the average length and tension of the muscle. The alteration of the frequency parameters of oscillations after glycerination of the muscle also may be understood in terms of the theory.