

ФИЗИКА МЫШЕЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ*М. К. Волькенштейн***I. ВВЕДЕНИЕ**

Бурное развитие биологии в последние десятилетия привело ее к объединению с физикой и химией. Создание молекулярной биологии и биокibernетики определило переворот в научном мировоззрении, свидетелями и участниками которого мы являемся. Современная биофизика исходит из того, что явления и объекты живой природы отличаются от явлений и объектов неживой природы несравненно большей сложностью, но не наличием каких-либо особенных «биотонных» закономерностей (постулированных, например, Эльзассером¹), принципиально непознаваемых средствами точного естествознания. Витализму нет места в современной науке.

Сегодня интересы весьма широких кругов физиков обращены к биологии. Ряд основных явлений жизни загадочен, и их изучение обещает крупные открытия как в науке, так и в ее приложениях — в медицине и сельском хозяйстве. Зачастую возникает абберрация — кажется, что за какую бы биологическую проблему ни взялся физик, его теоретические представления и экспериментальные методы сравнительно быстро приведут к решению важнейших задач. Действительная ситуация — иная. Пока лишь немногие биологические проблемы настолько изучены в самой биологии, биохимии, цитологии и т. д., что допускают четкую постановку физической задачи и эффективное применение идей и методов теоретической и экспериментальной физики и к ее решению. К числу этих проблем относится мышечное сокращение — классическая проблема биофизики.

Биофизика — старая наука. Однако ее содержание репительно изменилось в последние годы. Ранее биофизика исследовала преимущественно физиологические явления — работу органов чувств, распространение нервного возбуждения, мышечную деятельность, общие термомеханические свойства организмов. С развитием молекулярной биологии, кибернетики, термодинамики открытых систем, биофизика обратилась к изучению основных явлений жизни — наследственности и изменчивости, функциональности биологических молекул в связи с их строением, молекулярной природы физиологических явлений, поведения организма как целостной системы. Соответственно сейчас принято подразделение биофизики на молекулярную биофизику, биофизику клетки и биофизику сложных систем. Проблему мышечного сокращения обычно относят ко второму разделу, но, как мы увидим, ее изучение приводит уже к раскрытию молекулярного механизма явления.

Построение подлинной биофизики требует интеграции трех названных ее разделов, т. е. атомно-молекулярной трактовки и таких процессов,

которые относятся к целостным системам и сегодня изучаются главным образом феноменологически — путем физико-математического, кибернетического моделирования.

Живой организм представляет собой сложную саморегулирующуюся открытую систему, важнейшими функциональными веществами которой являются белки. Саморегуляция, самоуправление организма осуществляется не так, как в существующих сейчас искусственных кибернетических системах. Прямыми сигналами и сигналами обратной связи в организме

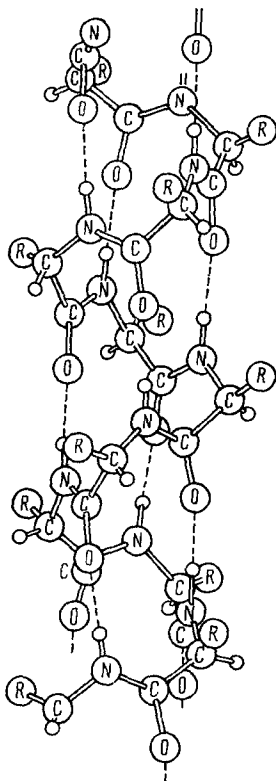


Рис. 1. α -спираль.

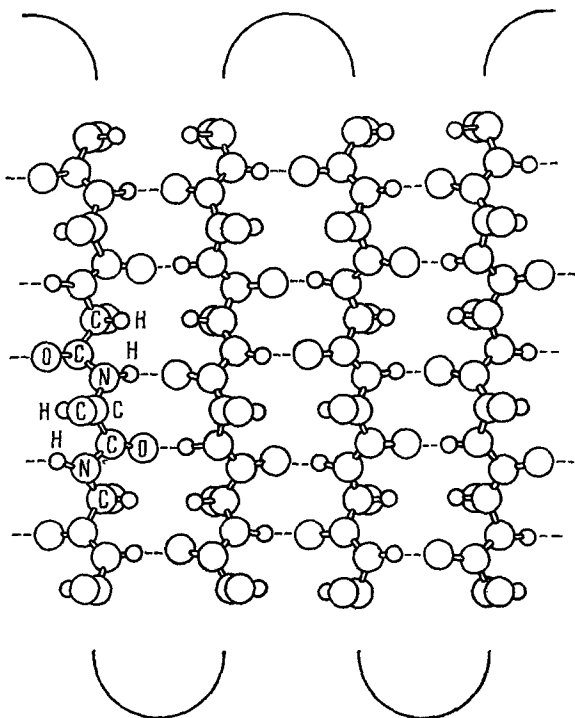


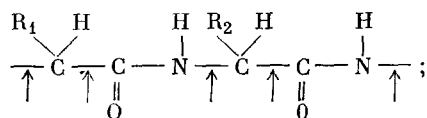
Рис. 2. Кросс- β -форма.

служат молекулы или ионы; рецепция сигналов означает «узнавание» молекулы молекулой или надмолекулярной структурой в результате различных взаимодействий. В этом смысле организм есть химическое, а не электромагнитное устройство.

Жизнь невозможна без механического движения, без перемещения организма и его функциональных частей в пространстве. Уже митоз (деление клетки) означает целую совокупность движений, завершающуюся расхождением парных хромосом и образованием двух новых клеток. Мышечное сокращение — наиболее изученный процесс механического движения в живой природе.

Мышечные волокна построены из белков, и мышечное сокращение сводится к изменению состояния белковых молекул. Белки — природные полимеры, высокомолекулярные соединения, образованные из 20 сортов мономерных аминокислотных остатков (см., например, ^{2, 3}). Схема

химического строения белковой цепи следующая:



R — различные радикалы, группы атомов, входящие в аминокислотные остатки. Вокруг связей C — C и N — C, отмеченных стрелками, возможны внутренние повороты, приводящие к возникновению различных конформаций цепи, обладающих различными свободными энергиями. Обычно в белке стабилизированы определенные конформации; существенную роль в этой стабилизации играют водородные связи между атомами N — H одного звена и атомами C = O другого (см. 2-4). Теоретически и экспериментально установлено существование в белках, даже находящихся в растворе, стабильных конформаций, среди которых наиболее важны так называемые α-спираль (рис. 1) и кросс-β-форма (рис. 2). В первой стабилизирующие структуру водородные связи расположены параллельно оси спирали, во второй — перпендикулярно к соединяемым ими цепям. Однако далеко не все звенья белковых цепей — аминокислотные остатки — упорядочены таким образом. Наряду с упорядоченными участками белковые молекулы содержат более лабильные, неупорядоченные. На рис. 3 схематически показано строение важного белка — миоглобина, установленное методом рентгеноструктурного анализа. В молекуле содержатся α-спиральные (заштрихованные) и неупорядоченные участки. Мы видим, что молекула белка в целом имеет весьма сложное и специфическое строение.

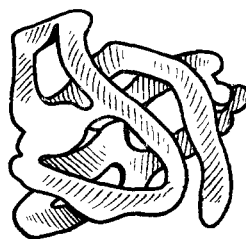


Рис. 3. Схема пространственной структуры молекулы миоглобина.

Свободные энергии конформационных перестроек белка по типу $\alpha \rightleftharpoons \beta$ и др., порядок \rightleftharpoons беспорядок, происходящие в результате внутренних поворотов вокруг единичных связей C — N, C — C, — невелики. Поэтому такие превращения всегда возможны; в частности, они возникают при взаимодействии белка с другими молекулами или ионами. Они приводят к изменению состояния белковой молекулы, к изменению ее пространственной структуры. Надмолекулярная система, построенная из белковых молекул, испытывающих конформационное превращение, может развивать механическое напряжение и производить механическую работу. Как мы увидим, именно таким образом функционируют сократительные белки мышцы или другого биомеханического устройства. Сократительные белки служат рабочим веществом биомеханической машины. Но за счет чего они работают? Откуда берется энергия, трансформируемая в механическую работу?

II. МЕХАНОХИМИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В МЫШЦЕ

Биологические сократительные системы функционируют в условиях постоянных температуры и давления. Тем самым мышца и другие биологические двигательные устройства не являются тепловыми машинами. Нет также никаких оснований искать источник энергии в каких-либо электрических и, тем более, магнитных процессах. (Заметим, что встречаемые иногда в литературе упоминания о влиянии магнитного поля на

жизненные процессы не опираются на сколько-нибудь надежные экспериментальные данные.)

Работа мышцы и других биологических двигательных систем — мекахимические процессы. Речь идет о прямом превращении химической энергии в механическую работу (и обратно), минуя тепловую стадию. Реагенты переходят от более высокого химического потенциала к более низкому, и система освобождает механическую энергию. В обратном процессе механическая работа, производимая над системой, повышает химический потенциал вещества.

Прежде чем рассмотреть конкретные биомеханические механизмы и кинетику мекахимического процесса в мышце, необходимо феноменологическое описание, термодинамика обратимой мекахимии. Впервые соответствующие циклы были исследованы в работах Качальского⁵ и Куна и Харгитая⁶. Обзор, достаточно полный для наших целей, дан в статье⁷ (см. также 2, гл. 9).

Изменение внутренней энергии мекахимической системы может быть представлено в виде

$$dE = T dS - dA + \sum_i \mu_i dn_i + \psi de + \dots, \quad (1)$$

где dS — изменение энтропии, dA — работа, производимая системой, dn_i — количество вещества i , введенного из резервуара в систему при химическом потенциале μ_i , ψde — электрическая работа, определяемая изменением заряда de при электростатическом потенциале ψ . Для простоты ограничимся системой, состоящей из однородных волокон длины L , растягиваемых силой f . В этом случае

$$dA = p dV - f dL \quad (2)$$

и выражение (1) принимает форму

$$dE = T dS - p dV + f dL + \sum_i \mu_i dn_i. \quad (3)$$

Строя на этой основе мекахимическую термодинамику, мы получаем, как обычно, дифференциальные соотношения. Выпишем некоторые из них:

$$\begin{aligned} \left(\frac{\partial f}{\partial \mu_i} \right)_{L, n_j} &= - \left(\frac{\partial n_i}{\partial L} \right)_{\mu_i, n_j}, \quad \left(\frac{\partial f}{\partial \mu_i} \right)_{L, \mu_j} = - \left(\frac{\partial n_i}{\partial L} \right)_{\mu_i, \mu_j}, \\ \left(\frac{\partial f}{\partial \mu_i} \right)_{n_i, n_j} &= - \left(\frac{\partial n_i}{\partial L} \right)_{f, n_j}, \quad \left(\frac{\partial f}{\partial \mu_i} \right)_{n_i, \mu_j} = - \left(\frac{\partial n_i}{\partial L} \right)_{f, \mu_j}, \end{aligned} \quad (4)$$

или сокращенно

$$\frac{\partial f}{\partial \mu_i} = - \frac{\partial n_i}{\partial L}. \quad (4a)$$

С другой стороны,

$$\frac{\partial f}{\partial n_i} = \frac{\partial \mu_i}{\partial L}. \quad (5)$$

Допустим, что имеется лишь одна реагирующая химическая компонента. Тем самым система имеет две степени свободы (при постоянных p и T), скажем f и μ . Можно изобразить рабочий цикл «мекахимической машины» на плоскости f, L . Каждому значению μ будет отвечать кривая $L(f)$, которую можно назвать изопотенциалом (подобно изотерме на плоскости p, V для теплового двигателя). Все точки такой кривой могут быть получены из механического опыта, проводимого при постоянном значении μ . Наоборот, кривая $L(f)$ при постоянном значении n подобна

адиабате. Такая кривая именуется изофорой. На плоскости μ, n изопотенциалы и изофоры представятся прямыми линиями, параллельными осям координат. Кривые $\mu(n)$ на такой плоскости можно назвать изотоническими при постоянном f и изометрическими при постоянном L .

Цикл на плоскости f, L изображен на рис. 4. Работа представится выражением

$$A = - \oint f dL = \int_1^2 \mu dn + \int_2^1 \mu dn = (\mu_1 - \mu_2) \Delta n, \quad (6)$$

сходным с выражением для работы в цикле Карно

$$A = \oint p dV = (T_1 - T_2) \Delta S. \quad (7)$$

Существенное различие в этих двух случаях состоит в том, что механохимическая машина не может быть охарактеризована коэффициентом полезного действия, подобным

$$\eta = (T_1 - T_2)/T_1,$$

так как химический потенциал не имеет абсолютного нуля. Механохимический процесс может быть, однако, охарактеризован коэффициентом, выражающим отношение работы, полученной в реальном цикле, к работе идеального обратимого цикла:

$$\eta' = - \oint f dL / \oint \mu dn. \quad (8)$$

Сейчас реализованы модельные механохимические системы. Нить, сделанная из полиэлектролитного волокна, сокращается или удлиняется в зависимости от концентрации электролита в окружающем растворе. Полиэлектролит — полимер, каждое звено которого содержит ионогенную группу. Если эти группы нейтральны, то макромолекулярные цепи полимера сворачиваются в клубок (см. ^{2, 4, 8}); наоборот, электростатическое отталкивание между заряженными группами разворачивает цепи и тем самым растягивает волокно. Качальский и Оплатка построили непрерывно работающую механохимическую машину, рабочим веществом которой служит полимерное волокно, попеременно погружаемое в раствор соли и в чистую воду (потенциалы μ_1 и μ_2). Машина перестает работать, когда концентрации соли в обоих резервуарах выравниваются. Подобно тому, как тепловой двигатель, пущенный в обратную сторону путем затраты работы, действует как холодильник, эта машина в обратном процессе может быть применена для извлечения соли из раствора. В принципе такого типа устройства можно применить для опреснения морской воды.

Был предпринят ряд попыток объяснить действие биологических, механохимических систем на основе представления об их полиэлектролитной природе — по аналогии с только что описанными системами. Эти попытки не увенчались успехом, о чем сказано далее.

Современное состояние молекулярной биофизики позволяет сформулировать два основных принципа, из которых естественно исходить при объяснении работы биологической механохимической системы. Не только двигательная деятельность требует источника энергии. Все

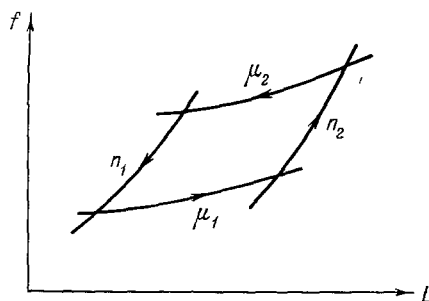
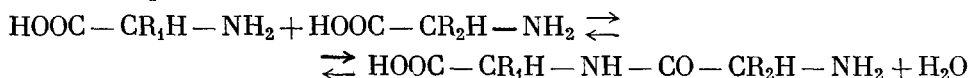


Рис. 4. Механохимический цикл.

основные биологические процессы потребляют энергию. Биосинтез белка — объединение аминокислот в белковую цепь — эндергонный процесс, т. е. процесс, идущий с повышением свободной энергии. Это с очевидностью следует из элементарных соображений — из закона действия масс. В самом деле, реакция типа



протекает в клетке в водной среде, и поэтому равновесие должно быть сильно сдвинуто влево. В биосинтезе эта реакция сопряжена с другими процессами, перекрывающими дефицит свободной энергии, т. е. с экзергонными процессами.

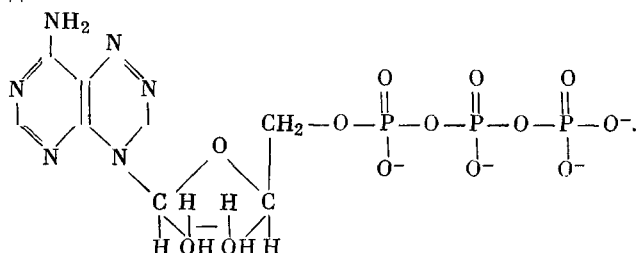
Термодинамика живого организма и любой его функциональной части есть термодинамика открытой системы, обменивающейся с окружающей средой и веществом, и энергией. В хорошем приближении (для линейных процессов) общая феноменологическая теория таких систем развита в современной термодинамике необратимых процессов, уже сыгравшей важнейшую роль в биофизике (см., например, ⁹).

Свободная энергия потребляется при активном транспорте молекул и ионов в клетки сквозь окружающие их мембраны. Активный транспорт идет в направлении, противоположном градиенту концентрации. Так, концентрации ионов в портняжной мышце лягушки и в окружающей среде характеризуются следующими цифрами:

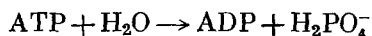
внутри: $[\text{Na}^+] = 15 \text{ мМ}$, $[\text{K}^+] = 125 \text{ мМ}$, $[\text{Cl}^-] = 1,2 \text{ мМ}$,
снаружи: $[\text{Na}^+] = 110 \text{ мМ}$, $[\text{K}^+] = 2,6 \text{ мМ}$, $[\text{Cl}^-] = 77 \text{ мМ}$.

Поддержание разности концентраций требует затраты энергии.

В этих и других случаях живая клетка пользуется универсальным биологическим аккумулятором энергии — аденозинтрифосфорной кислотой АТФ (или АТР). Структурная формула этого важнейшего соединения имеет вид



Гидролиз АТФ, т. е. отщепление остатка фосфорной кислоты с образованием аденозиндифосфата АДФ (ADP)



сопровождается выделением свободной энергии в количестве 7 — 10 ккал/моль. Именно за счет этой свободной энергии и осуществляются процессы жизнедеятельности в клетке. Как мы увидим, та же АТФ служит источником работы мышцы. Квантовохимические расчеты действительно объясняют повышенные количества энергии в фосфатных связях АТФ ¹⁰. Но АТФ расщепляется при жизнедеятельности клеток — аккумулятор разряжается. Он должен заряжаться вновь. Это и происходит в результате дыхания, в процессе так называемого окислительного фосфорилирования (см., например, ^{11, 12}). Итак, основным датчиком энергии для биомеханиче-

ского процесса служит, как можно думать (и как это действительно доказано), АТФ. Это положение совершенно не объясняет, однако, каков реальный молекулярный механизм превращения свободной энергии, выделяющейся при отщеплении фосфата от АТФ, в механическую работу.

Второй принцип может быть сформулирован в виде молекулярной гипотезы. Рабочими веществами биомеханической системы являются белки. Как уже сказано, эти макромолекулы способны к конформационным превращениям. Можно думать, что тянущее или толкающее усилие, развиваемое в надмолекулярной белковой системе, возникает в результате изменений конформаций белковых молекул. Это положение, естественно, требует экспериментальных доказательств. Гипотеза состоит в том, что при расщеплении АТФ происходит конформационное превращение белка (или белков), производящее работу. Механизм трансформации свободной энергии АТФ в энергию конформационной перестройки белка также должен быть исследован.

Исходные данные для этих соображений были получены в классической работе Энгельгардта и Любимовой¹³. Ими было показано, что белок мышцы миозин является АТФ-азой, т. е. миозин действует как фермент, катализирующий гидролитическое расщепление АТФ.

Итак, в биологической механохимии химические потенциалы относятся к АТФ и к сократительным белкам в различных конформационных состояниях.

Прежде чем обратиться к молекулярному механизму мышечного сокращения, к его биохимии и энергетике, необходимо рассмотреть структуру мышцы и ее изменения при сокращении.

III. МИКРОСКОПИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА МЫШЦЫ

Позвоночные животные имеют три вида мышц — гладкие мышцы, входящие в состав стенок полых органов, поперечно-полосатые мышцы сердца и поперечно-полосатые скелетные мышцы. Последующее изложение относится преимущественно к поперечно-полосатым скелетным мышцам — большая часть экспериментальных результатов была получена при изучении икроножной (портняжной) мышцы лягушки, так называемого сарториуса. Волокна скелетных мышц характеризуются поперечно-полосатым строением, легко наблюдаемым под обычным микроскопом. Сами волокна имеют диаметр от 20 до 80 $\mu\text{м}$. Каждое волокно состоит из 1000—2000 более тонких волокон — миофибрилл, диаметром 1—2 $\mu\text{м}$. Электронномикроскопические исследования, проведенные Хаксли и Хансон^{14–17}, показали, что в свою очередь миофибрилла построена из двух сортов нитей — толстых и тонких. В дальнейшем было установлено, что толстые нити образованы белком миозином, тонкие — актином. На рис. 5 показано микроскопическое строение миофибриллы, обладающей в сечении гексагональной симметрией (рис. 6). На рис. 7 показано продольное сечение мышечных фибрилл, а на рис. 8 — схематическое строение миофибриллы. Черные линии на рис. 7 — это так называемые Z-линии. Они видны и на рис. 5. Участок миофибриллы между двумя Z-линиями именуется саркомером. Он разделяется на несколько зон (см. рис. 8). Центральная полоса (А) анизотропна, обладает двулучепреломлением. К ней примыкают симметрично с двух сторон изотропные I-полосы. При растяжении покоящейся мышцы в середине А-полосы появляется зона Н меньшей плотности. Все эти зоны хорошо наблюдаются с помощью фазово-контрастной микроскопии.

Молекулярная структура саркомера показана на рис. 9. Саркомер построен из толстых и тонких белковых нитей. Каждая толстая нить

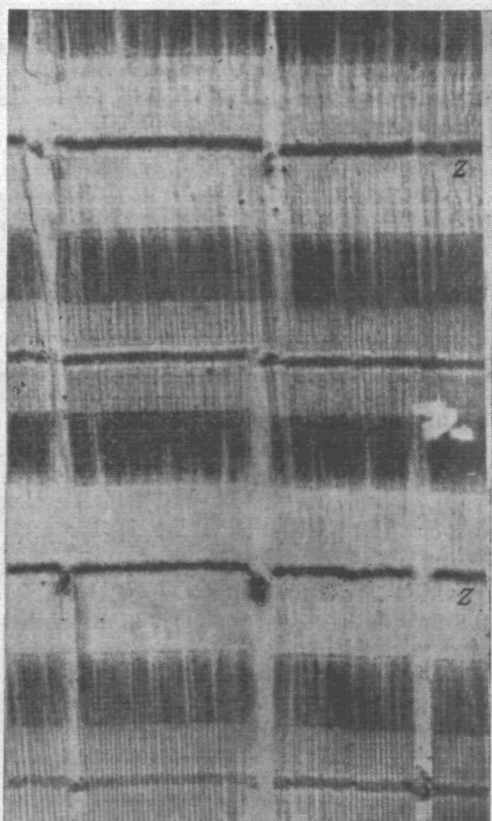


Рис. 5. Электронная микрофотография миофибриллы.

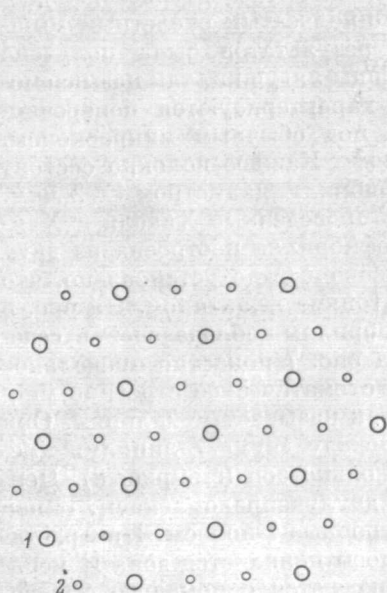


Рис. 6. Схема участка поперечного сечения миофибриллы.
1 — толстые, 2 — тонкие нити.

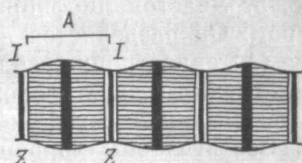
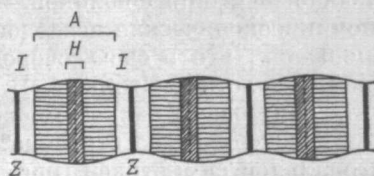
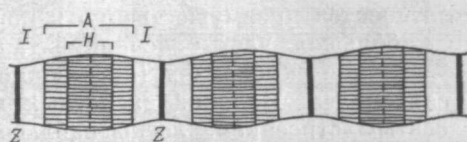


Рис. 7. Продольное сечение миофибриллы при трех разных длинах.

состоит из 180—360 продольно ориентированных молекул миозина, ответственных за анизотропию плотной А-полосы. Менее плотная I-полоса образована тонкими нитями белка актина, молекулы которого являются двойными спиралями (F-форма актина), возникшими в результате полимеризации глобулярного G-актина. В саркомере число таких G-глобул равно примерно 800 на одну тонкую нить.

Строение молекулы миозина весьма специфично. Его схема приведена на рис. 10, где указаны молекулярные веса и продольные размеры трех участков молекулы — легкого меромиозина (ЛММ), и двух фрагментов тяжелого меромиозина (ТММ). В толстых нитях саркомера моле-

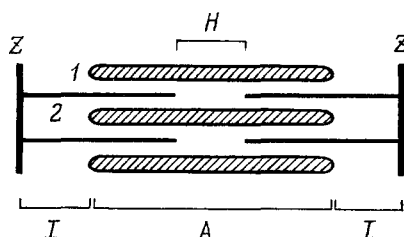


Рис. 8. Схема строения саркомера.
1 — толстые, 2 — тонкие нити.

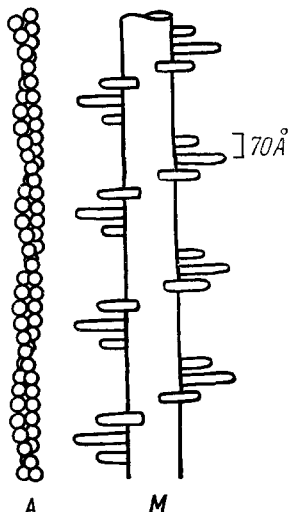


Рис. 9. Схема строения толстых (M) и тонких (A) нитей по электронно-микроскопическим данным.

кулы миозина агрегированы таким образом, что их ЛММ-«хвосты» уложены параллельно друг другу, а S-1, ТММ-«головы» выступают с двух сторон толстой нити. Такую структуру удается получить и *in vitro* — приготовить

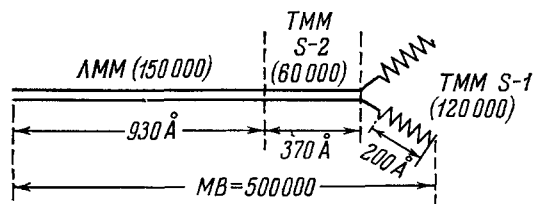


Рис. 10. Схема строения молекулы миозина (MB — молекулярный вес).

искусственные толстые нити из раствора миозина. На рис. 11 показана схема агрегации молекул миозина в толстую нить, установленная методом электронной микроскопии. «Головы» миозина в саркомере выступают из толстых нитей и способны соединяться с тонкими нитями актина, образуя мостики. Структура толстых нитей мышцы, установленная методами рентгенографии^{18, 19}, показана на рис. 12.

При сокращении (укорочении) мышцы происходит сужение I-полос без изменения протяженности А-полосы. Z-линии, т. е. Z-диски, имеющие вид линий в продольном сечении, движутся навстречу друг другу. В конечном счете I-полосы исчезают вовсе, а в центре саркомера появляется уплотнение. Объем саркомера при укорочении меняется мало; следовательно, саркомер становится толще (см. рис. 7).

Эти явления показывают, что материал А-полосы должен быть более жестким, чем материал I-полос. Наблюдаемые изменения оптической плотности можно объяснить только в предположении о перемещении вещества в укорачивающемся саркомере. Электронная микроскопия позволила изучить укорочение саркомера детально. Результаты этих

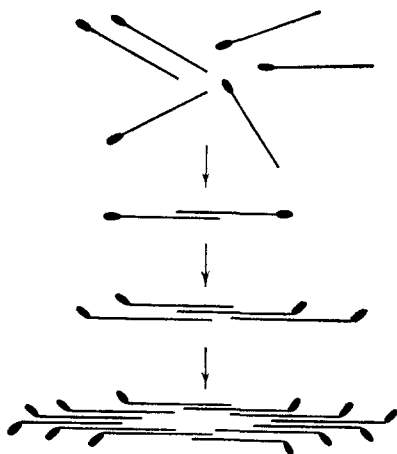


Рис. 11. Схема агрегации молекул миозина в толстую нить.

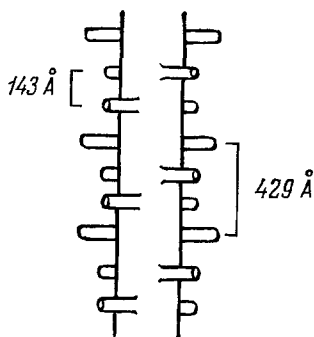


Рис. 12. Схема толстой нити по рентгенографическим данным.

исследований однозначно приводят к так называемой скользящей модели мышцы, изображенной схематически на рис. 13. Нити актина прикреплены к Z-дискам (мембранам). При укорочении толстые миозиновые М-волокна

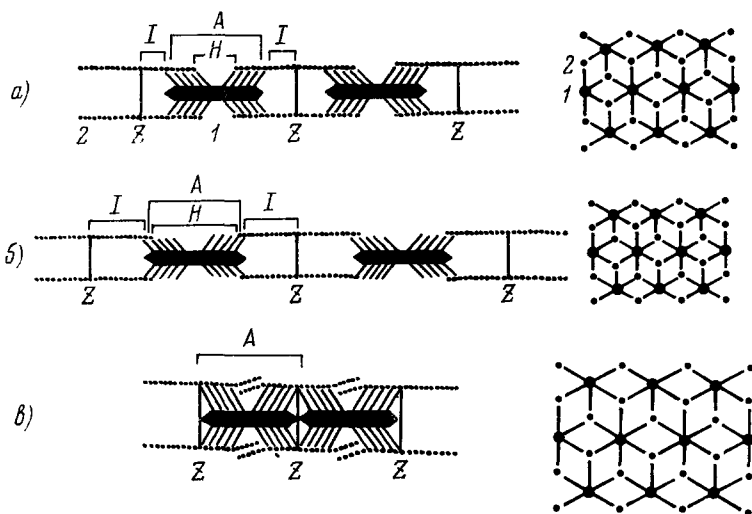


Рис. 13. Скользящая модель.

а) Нормальное строение мышцы, б) растянутая мышца, в) сильно укороченная мышца.

вдвигаются между тонкими актиновыми А-волокнами, и саркомер укорачивается подобно подзорной трубе. Это происходит в результате действия ТММ-мостиков, соединяющих М- и А-нити. В нормальном физиологическом состоянии мышцы перекрытие между М- и А-нитей таково, что могут образоваться все возможные мостики (рис. 13, а); при растяжении это

не имеет места (рис. 13, б). При больших укорочениях, по-видимому, происходит деформация А-нитей (рис. 13, в).

Миозин оказывается ответственным за анизотропию А-полосы: в I-полосах миозина нет и, следовательно, актин сам по себе анизотропии не создает.

Изучение мышечных волокон методом рассеяния рентгеновских лучей под малыми углами полностью подтверждает результаты электронно-микроскопических исследований и существенно их дополняет¹⁸⁻²⁰. Поскольку объем мышцы при сокращении не меняется, можно было ожидать, что расстояния между нитями будут обратно пропорциональны корню квадратному из длины саркомера. Измерения экваториальных рентгеновских рефлексов дают линейную зависимость между этими величинами. Это свидетельствует об удлинении мостиков при укорочении мышцы, т. е. о гибкости ТММ-выступов. С другой стороны, дифракция рентгеновских лучей под малыми углами подтверждает неизменность длины А-и М-нитей.

При окоченении мышцы (rigor) «головы» миозина образуют мостики с актином во многих местах. Спиральная периодичность (см. рис. 12) нарушается, исчезает период 429 \AA и заменяется слоевыми линиями $360-380 \text{ \AA}$. В то же время период 143 \AA сохраняется. Эти явления также определяются гибкостью мостиков при сохранении основного скелета толстой М-нити.

Таким образом, структурные исследования приводят к двум основным выводам. Во-первых, справедлива скользящая модель. Во-вторых, втягивание миозина между актиновыми нитями и сближение последних происходят только посредством гибких мостиков, соединяющих актин с миозином. Эти мостики образованы выступами ТММ.

IV. БИОХИМИЯ МЫШЦЫ

Многолетние работы биохимиков позволяют сегодня определить важнейшие химические процессы в мышце с большой четкостью. Как уже сказано, основой биохимии мышцы является открытая Энгельгардтом и Любимовой ферментативная активность миозина — его способность катализировать гидролитическое расщепление АТФ¹³. Эта реакция происходит только в присутствии ионов Ca^{++} , причем наибольшая скорость расщепления соответствует эквимольному содержанию Ca^{++} и АТФ (см. ²¹). Влияние АТФ на мышечное сокращение доказывается элементарным лекционным опытом. Отмытое глицерином мышечное волокно помещается в чашечку, в раствор, содержащий ионы Mg^{++} , Ca^{++} и одновалентные ионы, с тем, чтобы ионная сила была порядка 0,25 или меньше. Достаточно капнуть в него раствор АТФ, чтобы волокно сократилось видимым образом.

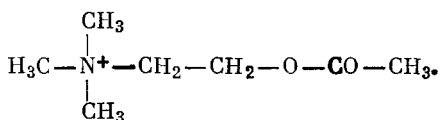
Опыты с выделенными белками показывают, что актин действительно взаимодействует с миозином, образуя комплексный полимерный белок F-актомиозин. Этот комплекс расщепляется магниевой солью аденозинтрифосфорной кислоты, MgATP^{2-} .

Активация АТФ-азы ионами Ca^{++} в отсутствие Mg^{++} требует одного иона Ca^{++} на каждый активный центр миозина.

Возбуждение (активация) скелетной поперечно-полосатой мышцы происходит в результате передачи на мышцу нервного импульса. Сокращение может быть инициировано и искусственным электрическим импульсом. В соответствии со сказанным ранее о химической, молекулярной природе сигнализации в живых организмах, расшифрована химическая природа иннервации мышцы. Очень малая концентрация ионов Ca^{++} при

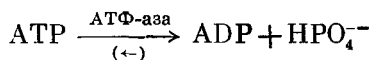
наличии высокой концентрации АТФ и ионов Mg^{++} активирует сокращение. Естественно возникла мысль о «кальциевом насосе»²¹, срабатывающем под действием нервного импульса.

Каждая фибрилла окружена сложной системой продольных и поперечных тонких сосудов, именуемых в целом саркоплазматическим ретикуломом. С помощью меченых атомов Ca^{45} доказано, что подача нервного или электрического импульса вызывает выход ионов Ca^{++} из саркоплазматического ретикулума в жидкость, омывающую белковые нити, — в саркоплазму. Распространение нервного импульса вдоль нервного волокна, аксона, означает распространение волны деполяризации вдоль мембранной оболочки этого волокна. Происходит изменение проницаемости мембраны — ионы Na^+ поступают внутрь ее, а ионы K^+ выходят наружу. Восстановление исходного состояния с избытком K^+ внутри, а Na^+ снаружи, сзади бегущего импульса происходит опять-таки за счет энергии АТФ. Достигая нервного окончания, синапса, на мышце, импульс приводит к выделению специфического вещества из микроскопических сосудов, находящихся в синапсе. Это вещество — ацетилхолин

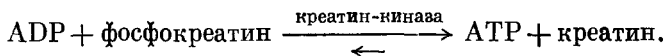


Ацетилхолин деполяризует мышечную мембрану (определенные участки Z-мембраны), и конечным результатом этих событий является выделение ионов Ca^{++} в саркоплазму (см. ^{21, 22}). Таким образом, АТФ необходима и для иннервации мышцы, и для ее сокращения. Эти два процесса, конечно, стимулируются разными молекулами АТФ.

В течение длительного времени не удавалось прямыми опытами доказать пропорциональность между производимой мышцей работой и расходом АТФ. Дело в том, что АТФ немедленно образуется вновь из АДФ в результате отщепления фосфатной группы от так называемого фосфокреатина. Наряду с реакцией



идет реакция Ломанна



Еще недавно в ряде работ АТФ рассматривался всего лишь как пластификатор, или как вещество, расходуемое не при сокращении мышцы, а при ее релаксации, т. е. при возвращении в состояние покоя (см. ²). Однако в экспериментах последних лет непосредственно доказано, что АТФ расщепляется именно при сокращении мышцы. Был найден реагент, ингибирующий креатин-киназу и, следовательно, прекращающий реакцию Ломанна. В то же время этот реагент, фтординитробензол, не влияет на сокращение мышцы и на первую реакцию. С помощью фтординитробензола удалось установить, что АТФ расщепляется как при одиночном сокращении мышцы (twitch), так и при тетаническом (столбнячном) сокращении. С другой стороны, можно заблокировать йодоацетатом обратную реакцию образования фосфокреатина из креатина. Тогда расход фосфокреатина характеризует количество АДФ. Доказано, что количества расщепляемого при сокращении мышцы АТФ соответствуют убыли фосфокреатина в реакции Ломанна²¹.

Релаксация мышцы (ее возвращение в состояние покоя) ранее связывалось с действием некоего фактора, названного фактором Марша — Бендалла. В дальнейшем выяснилось, что этот фактор, действие которого наблюдалось также *in vitro*, состоит из фрагментов эндоплазматического ретикулаума и релаксация определяется уходом ионов Ca^{++} в ретикулум из саркоплазмы.

Биохимия мышцы — обширная и сложная область. Здесь мы ограничиваемся лишь краткими сведениями, необходимыми для понимания физики мышечного сокращения. Мы еще вернемся к этим процессам при обсуждении биоэнергетики мышцы.

V. МЕХАНИЧЕСКИЕ И ТЕРМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МЫШЦЫ

Термин «сокращение» употребляется применительно к мышце в двух смыслах. Изометрическое сокращение происходит в мышце при ее фиксированной длине. В этом случае в мышце развивается напряжение без

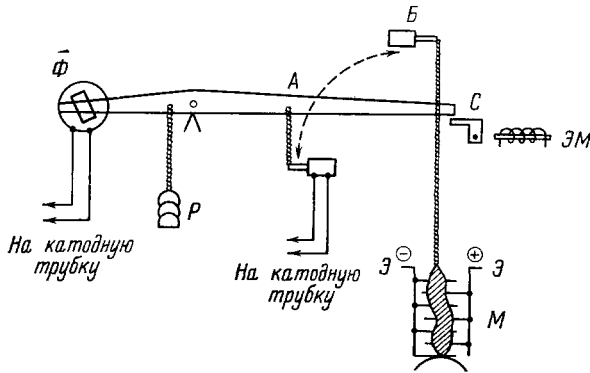


Рис. 14. Схема установки для изучения сокращения мышцы (объяснение в тексте).

укорочения. Это напряжение может быть измерено. Наоборот, изотоническое сокращение означает укорочение мышцы при постоянной нагрузке.

Экспериментальная методика точных измерений зависимости скорости изотонического сокращения от нагрузки, измерений напряжения, развиваемого при изометрическом сокращении, как и калориметрических измерений теплообмена мышцы при ее сокращении, была развита в классических работах Хилла²³⁻²⁶ и в дальнейшем не раз совершенствовалась. На рис. 14 изображена схема установки, применяемой в последнее время²⁷. Основным устройством служит рычаг, к одному концу которого легкой цепью прикреплена мышца M . Другой конец мышцы закреплен (\mathcal{E} — электроды, стимулирующие сокращение). При изучении одиночных изотонических сокращений мышца нагружается в положении P . Напряжение определяется с помощью датчика, находящегося в положении A . При измерении изометрического напряжения датчик переводится в положение B . Изотоническое укорочение определяется по движению другого конца рычага, фиксируемому с помощью фотоэлемента Φ . Стопор C , контролируемый электромагнитом $ЭМ$, применяется для того, чтобы поддерживать желаемую длину мышцы или освобождать изометрически сокращаемую мышцу до желаемой степени. Опыты с портняжной мышцей лягушки показывают, что в первые 15 мсек после возбуждения одиночного изометрического сокращения происходит ряд изменений, определяемых

процессом выделения ионов Ca^{++} из эндоплазматического ретикулама. Затем напряжение начинает расти, достигая своего максимума через 170 мсек (при 0°C). Далее оно падает, исчезая полностью более чем через 1 сек. При изотоническом сокращении укорочение убывает с ростом груза P ; его максимум достигается тем раньше, чем больше этот груз. Затем происходит релаксация к исходному состоянию, тем более длительная, чем меньше груз. Развитие изотонического напряжения в мышце следует практически той же временной кривой, что и развитие изометрического напряжения.

Хилл установил эмпирически основное, характеристическое уравнение в механике мышечного сокращения²³. Оно имеет гиперболическую форму

$$V = b(P_0 - P)/(P + a) \quad \text{или} \quad P = (bP_0 - aV)/(V + b), \quad (9)$$

где V — скорость укорочения, P — сила (нагрузка), P_0 — максимальное изометрическое напряжение, развиваемое мышцей, b и a — константы.

При $P=0$ скорость изотонического сокращения максимальна:

$$V_m = bP_0/a; \quad (10)$$

напротив, при $P=P_0$ $V=0$. При $P>P_0$ мышца уже не укорачивается, но удлиняется. Это удлинение не следует уравнению (9).

Обер предложил другое эмпирическое уравнение²¹

$$V = B \ln [A/(P + P_1)], \quad (11)$$

где $A = P_0 + P_1$ и B — константы. P_1 имеет смысл малой внутренней «силы трения», препятствующей укорочению.

Мы будем исходить из уравнения Хилла (9), сама простота которого заставляет думать, что оно отражает сравнительно простые физические закономерности, лежащие в основе сокращения.

Опыт показывает, что константа b , имеющая размерность скорости, быстро возрастает с ростом температуры. Так, при нагревании на 10° b увеличивается вдвое. Константа a численно составляет примерно $(0,25-0,40)P_0$. Следовательно, V_m больше b в 2,5—4 раза.

Уравнение Хилла имеет ограниченную область применения. Дело в том, что максимальное напряжение P_0 зависит от длины саркомера — от степени его укорочения или удлинения. На рис. 15 приведены результаты измерений зависимости P_0 от относительной длины саркомера в отдельном мышечном волокне^{28, 29}.

Эта зависимость легко объясняется

на основе скользящей модели. P_0 имеет наибольшее значение, отвечает некоторому плато при длинах, близких к нормальной физиологической длине мышцы. Этому соответствует полное перекрывание нитей актина и ТММ-концов миозиновых нитей и, следовательно, возможности образования максимального числа мостиков (см. рис. 13, а). При больших длинах саркомеров перекрывание и число возможных мостиков убывает

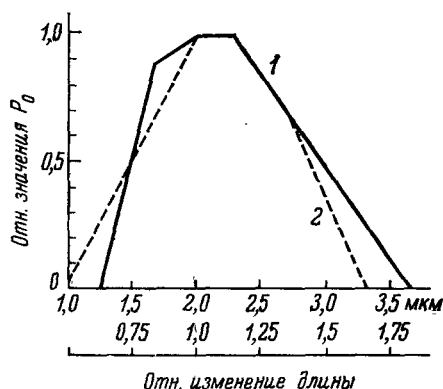


Рис. 15. Зависимость тетанического напряжения от длины саркомера.

1 — изолированное мышечное волокно, 2 — сарториус лягушки.

(см. рис. 13, б). Соответственно убывает и P_0 . Наконец, при больших укорочениях нити деформируются (рис. 13, в) и P_0 снова падает. Уравнение Хилла справедливо в области плато, в области наибольших P_0 , т. е. при длинах саркомера примерно от 1,8 до 2,5 $\mu\text{м}$ или при относительных длинах от 0,9 до 1,25. P_0 мало зависит от температуры, по-видимому, слегка увеличиваясь с ее ростом.

Механические свойства мышцы изучаются при одиночных сокращениях либо при тетаническом (столбнячном) сокращении. Единичный нервный или электрический импульс вызывает одиночное сокращение. При достаточно частых импульсах, подаваемых подряд, скажем, при 15 импульсах в 1 сек, одиночные сокращения объединяются в тетаническое сокращение, так как каждый следующий импульс попадает в так называемый рефрактерный период предыдущего. Иными словами, предшествующее возбуждение еще не успевает отрелаксировать.

Пользуясь уравнением Хилла, легко вычислить работу, производимую мышцей при одиночном или тетаническом укорочении. Работа равна

$$A = PVt = bPt (P_0 - P)/(P + a). \quad (12)$$

Зависимость A от P имеет колоколообразную форму; A обращается в нуль при $P = 0$ и при $P = P_0$ и достигает максимума при $P = [a(P_0 + a)]^{1/2} - a$ и, так как $a = (0,25 - 0,40) P_0$, при $P = (0,31 - 0,35) P_0$.

Согласно скользящей модели, напряжение, развиваемое мышцей, целиком определяется нитями актина и миозина и Z-мембранами. Все эти элементы не вполне жестки, они обладают определенной податливостью. Конечные саркомеры мышечного волокна связаны с соединительной тканью сухожилий, и здесь также должна быть податливость, пластичность. Одновременно эти компоненты вносят определенную упругость в движение мышцы. Однако общий вклад упругих и пластических деформаций не превышает 3% развиваемого в мышце напряжения.

Одновременно с производимой работой мышца выделяет тепло. Тепло выделяется и в изометрических условиях, когда вся работа сводится к растяжению упругих элементов, не сопровождаемым укорочением мышцы. При релаксации изотонического напряжения работа производится над мышцей падающим грузом или укорачивающимися упругими элементами. Эта работа со знаком минус деградирует в теплоту.

Точные эксперименты, проведенные с помощью чувствительных термомпар^{24, 25}, позволили разделить выделяемое тепло на ряд вкладов. Некоторое количество теплоты выделяется очень рано, еще до развития напряжения. Это так называемая теплота активации — Q_a . Эта величина, по-видимому, связана с процессом активации, т. е. с выделением ионов Ca^{++} в саркоплазму и с их присоединением к активным центрам актина и миозина. Далее, при укорочении мышцы выделяется теплота сокращения — Q_c . Наконец, тепло выделяется и при релаксации вследствие деградации работы; возможно, что обращение химического процесса при релаксации также вызывает небольшие термические изменения. Обозначим их через $\pm Q_r$. Общий баланс энергии при укорочении²¹

$$-E = -Q_a - Q_c + A \pm Q_r. \quad (13)$$

Скорость выделения тепла связана с длиной саркомера примерно так же, как и P_0 , достигая максимума в области нормальных длин мышцы. Отсюда можно заключить, что выделяемая теплота связана с поддержанием напряжения и возникает в результате «мостикового» взаимодействия актина и миозина. Это относится не ко всей тепловой мощности, но к ее

стационарной части h_B . Выделяемая тепловая мощность может быть выражена уравнением ²¹

$$-dQ/dt = h_A e^{-\gamma t} + h_B. \quad (14)$$

В стационарных условиях полная мощность мышцы, т. е. изменение энергии в единицу времени, пропорциональна разности $P_0 - P$. Хилл получил уравнение ²³

$$-dE'/dt = b'(P_0 - P), \quad (15)$$

где $-E = -Q_c + A$, а константа b' практически совпадает с b в уравнении (9). Если принять, как это получалось в ранних измерениях Хилла ²³, что теплота укорочения на единицу длины есть величина постоянная, то, обозначив эту величину через a , можно написать

$$-dE'/dt = PV + aV \quad (16)$$

и, приравнявая (15) и (16), получаем характеристическое уравнение (9) с $b = b'$. Так и принято поступать в солидных курсах биофизики (см., например, ³⁰). Однако спустя 25 лет, после усовершенствования методики, Хилл установил, что тепловая мощность, выделяемая мышцей при стационарном сокращении на единицу длины, не постоянна, но зависит от P . Эта мощность эмпирически выражается формулой ²⁵

$$\alpha = (0,16 \pm 0,015)P_0 + (0,18 \pm 0,027)P. \quad (17)$$

Следовательно, уравнение (9) нельзя получить непосредственно из (15) и (16) — последнее уравнение неправильно.

В экспериментах Хилла мышца тетанизировалась (непрерывно возбуждалась) в изометрических условиях, а затем сразу отпускалась и укорачивалась, подымая груз. При этом выделяется «экстра-теплота» сверх

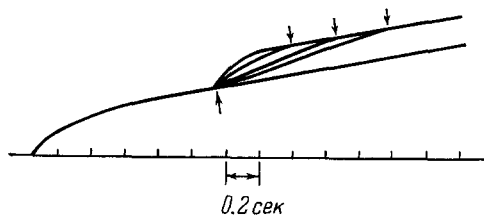


Рис. 16. Выделение тепла мышцей, укорачивающейся при различных нагрузках.

изометрической — теплота укорочения. Результаты такого опыта показаны на рис. 16. Момент отпуска и момент окончания укорочения показаны стрелками. Когда укорочение прекращается, выделение тепла вновь идет параллельно изометрической кривой; иными словами, прекращается продукция теплоты сокращения. При постоянной нагрузке теплота сокращения пропорциональна укорочению, а при постоянном укорочении — нагрузке.

Все описанные результаты получаются при сокращении мышцы. Если рассмотреть весь цикл, состоящий из одиночного сокращения и релаксации, то картина существенно меняется ^{31, 21}. В цикле экстра-теплота не наблюдается, в отличие от фазы сокращения. Измерялась работа, произведенная в этой фазе, и общее количество выделенного тепла, как функции нагрузки. Вычитание работы сокращения из последней величины давало $-Q$, т. е. теплоту, созданную помимо деградации работы при релаксации. Q оказалось практически независимым от

нагрузки. Общая продукция энергии в цикле равна

$$-E = 2,9 + 0,97A \text{ (в мкал/г на одиночное сокращение)}. \quad (18)$$

Эти результаты не согласуются с данными Хилла для сокращения (формула (17)). Они могут быть сформулированы следующим образом: энергия, выделяемая мышцей в полном цикле одиночного сокращения и релаксации, пропорциональна произведенной работе плюс постоянному количеству тепла, возникающему при превращении химической энергии в работу (см. ³²). Расхождение с формулой (17) можно было бы объяснить поглощением экстратеplotы при релаксации мышцы. Однако пока нет опытов, подтверждающих такое объяснение. Проблема экстратеplotы, тем самым, остается нерешенной; здесь необходимы новые, весьма тщательные эксперименты.

Коэффициент полезного действия мышцы может быть выражен отношением A к E (45% — максимальное его значение для мышцы лягушки; у черепахи были определены значения, достигающие 80%).

VI. ТЕОРИИ МЫШЕЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ

Очевидно, что теория мышечной деятельности обязана непротиворечивым образом объяснить все три группы многочисленных фактов, описанных в предыдущих разделах. Как это ни парадоксально, трудности построения физической теории мышечного сокращения в значительной мере связаны именно с обилием этих фактов. Чем меньше было известно о мышце, тем легче было предлагать физические гипотезы. Небезынтересно, однако, познакомиться с попытками истолкования мышечного сокращения, предшествовавшими надежному установлению скользящей модели. Эти попытки весьма поучительны и ярко характеризуют идейное развитие современной биофизики.

В ряде теоретических работ исследовалась полиэлектролитная модель (ср. стр. 685). Кирквуд и Райзман ³³ предполагали, что сократительным элементом мышцы служит белковая нить, некоторые из аминокислотных остатков которой фосфорилируются при взаимодействии с АТФ. При этом нить заряжается отрицательно и удлиняется, что объясняет релаксацию. При расщеплении АТФ нить теряет свои заряды и сокращается. Наоборот, Моралес и Ботте ³⁴ (см. также ^{35, 36}) предположили, что сократительная белковая часть заряжена положительно (ионами Mg^{++}). Сорбция АТФ компенсирует эти заряды, и нить укорачивается. В мышце действует «энтропийная» упругая сила, подобная определяющей упругость каучука ^{2, 8}. Предлагались и другие гипотезы, основанные на свойствах полиэлектролитов, — на свертывании и разворачивании белковых цепей, вызываемых изменениями заряда ^{6, 3}.

Независимо от того, что эти теории противоречат ряду описанных фактов и прежде всего данным электронной микроскопии, весьма трудно совместить электростатические эффекты в среде, представляющей деци-нормальный солевой раствор, с большими мышечными силами. Скелетная мышца развивает напряжение порядка нескольких $\kappa\Gamma/\text{см}^2$ — достаточно вспомнить достижения тяжелоатлетов. Термомеханические свойства мышцы также противоречат полиэлектролитным моделям.

Астбери рассматривал сокращение мышцы как результат конформационного превращения в миозине, возникающего вследствие его взаимодействия с актином ³⁷. В этой работе не делались какие-либо попытки объяснения биохимических и термомеханических свойств, но общая идея, высказанная Астбери, сохранила свое значение.

Френкель предложил трактовать мышечное волокно наподобие резины³⁸. Сокращение волокна возникает потому, что увеличивается его модуль упругости. Модуль упругости резины тем больше, чем выше степень вулканизации каучука, т. е. чем больше сшивок введено между полимерными цепями. Френкель считал, что сшивки в мышце создаются молекулами АТФ. Работа³⁸ имеет только исторический интерес.

Эйдус считал, что мышечное сокращение вызывается силами поверхностного натяжения в капиллярной системе соприкасающихся миозиновых и актиновых нитей, погруженных в саркоплазму³⁹, АТФ лишь изменяет поверхностное натяжение. В этой работе уже фигурирует скользящая модель, однако исходное предположение о непрерывных контактах между актином и миозином опровергается опытом. Эти белковые нити взаимодействуют только посредством мостиков. Пятью годами позже Гамов, видимо, незнакомый с работой³⁹, высказал ту же идею, но, в отличие от Эйдуса, в чисто качественной форме⁴⁰.

Непрерывные взаимодействия между актином и миозином фигурируют и в модели Спенсера и Уоррингтона⁴¹. Предполагается, что между актином и миозином действуют электростатические силы. Возбуждение мышцы означает сообщение нитям актина зарядов, противоположных зарядам на миозине. Эти заряды перемещаются вдоль нитей актина. Роль АТФ сводится к пластификации. Работа⁴¹ не имеет каких-либо серьезных физических оснований.

Один из наиболее выдающихся биохимиков современности Сент-Дьердьи много занимался мышечным сокращением как экспериментатор. Ему же принадлежит своеобразная гипотеза о механизме сокращения⁴². Особо важная роль приписывается воде. Миозин поддерживается в растянутом состоянии специфически расширенной водной структурой. Разрушение этой структуры вызывает укорочение, а ее восстановление — релаксацию. Энергия, необходимая для разрушения структуры, подается АТФ. Сент-Дьердьи полагает, что быстрое превращение объясняется миграцией энергии по квазикристаллической сетке воды, резонансом энергетических переходов. Эта гипотеза спекулятивна — нет никаких доказательств существования специальной водной структуры и миграции энергии по этой структуре. Гипотеза Сент-Дьердьи никак не согласована с результатами электронно-микроскопических и термомеханических исследований.

Такого типа предположения весьма характерны для определенного круга идей в молекулярной биофизике. Естественна тенденция истолковывать биомолекулярные процессы на квантовомеханической основе, исходя из особых электронных свойств белков и нуклеиновых кислот, скажем, полупроводниковых или даже сверхпроводниковых. Вслед за Сент-Дьердьи многие авторы предпринимали соответствующие попытки. Ни в одном случае они не увенчались успехом. Вода, белки, нуклеиновые кислоты — диэлектрики. В отсутствие квантов радиации, в темновой биологии, не приходится встречаться с их специальными электронными свойствами. Специфическое поведение биологических макромолекул определяется в первую очередь конформационными превращениями, а не электронными явлениями. Квантовая механика объясняет сам феномен химической связи, само существование молекул, их выделенных конформаций и т. д., но в биологии (темновой) нет ничего квантовомеханического сверх обычной химии^{43,2}. В то же время конформационное поведение биомолекул регулируется электронными свойствами ряда кофакторов, представляющих собой π -электронные системы или атомы переходных металлов³. Эта регуляция не имеет, однако, никакого отношения к мнимым полупроводниковым свойствам белков.

Сам Сент-Дьердьи в дальнейшем сказал о своей «Биоэнергетике», что она «вряд ли была чем-нибудь большим чем фантазия». Поэтому он был «очень удивлен, что «Биоэнергетика» переведена на русский язык»⁴⁴. Аргументация в пользу фантастических концепций у Сент-Дьердьи остроумна. «Когда я переехал в Вудс-Холл и начал ходить на рыбалку, я всегда носил с собой огромный крючок. Я знал, что все равно ничего не поймаю, но ведь приятнее не поймать большую рыбу, чем маленькую».

Вернемся к мышце. В 1948 г. Энгельгардт высказал интересную идею о природе сокращения⁴⁵. Предполагается, что в покоящейся мышце белок находится в упорядоченном кристаллическом состоянии. Сокращение мышцы определяется плавлением белковых кристаллов. Активная фаза — релаксация, а не сокращение. Роль сократительного белка состоит в сопротивлении сжатию, роль АТФ — в воздействии на предполагаемый фазовый переход. Позднее сходная идея формулировалась Прайором⁴⁶ и известным физиком-теоретиком Т. Хиллом⁴⁷. В модифицированной форме эти представления сохранили свое значение и сегодня (см. далее). Крупнейший ученый в области физической химии полимеров Флори также исследовал мышечное сокращение, исходя из идеи о фазовых переходах⁴⁸. Хуве и Флори получили косвенное экспериментальное подтверждение этих предположений. Они установили, что резкое укорочение под действием АТФ глицеринизированных мышечных волокон, погруженных в смесь этиленгликоля и воды, начинается лишь с определенной концентрации смеси^{49, 50}.

Нужно упомянуть, наконец, о попытках модельно скомбинировать относительное скольжение нитей актина и миозина со свертыванием этих нитей^{51, 2}. Эти попытки не привели к сколько-нибудь убедительным результатам.

VII. СКОЛЬЗЯЩАЯ МОДЕЛЬ МЫШЦЫ

После того как окончательно была установлена скользящая модель мышцы (см. гл. III) и мостиковое взаимодействие миозина с актином, ситуация существенно изменилась. Любые теоретические представления, не согласованные с этой моделью, утратили ценность.

Дэвис предложил наглядное молекулярное истолкование сокращения⁵². ТММ-выступ миозина может существовать в двух конформациях. В отсутствие ионов Ca^{++} белок находится в неупорядоченной, но вытянутой форме вследствие отталкивания между MgATP^{2-} , присоединенным к активному центру, и отрицательными зарядами, расположенными по соседству. При активации поступившей в саркоплазму ион Ca^{++} присоединяется к связанной АТФ и образует химическую или хелатную связь с молекулой АДФ, находящейся на активном центре актина. Наличие АДФ на F-актине было надежно установлено в ряде работ (см. ⁵³⁻⁵⁵). Кальций нейтрализует заряд АТФ и уничтожает отталкивание. ТММ-выступ испытывает конформационное превращение, сокращается и освобождает потенциальную энергию, запасенную в вытянутой конформации (рис. 17). Такое сокращение вызывает подтягивание нити актина на один шаг и одновременно переносит присоединенную АТФ в область гипотетического активного центра АТФ-азы. АТФ расщепляется, и мостик, созданный ионом Ca^{++} , разрывается. Далее процесс повторяется снова (рис. 18). Дэвис показал, что количественные оценки концентраций, работы и теплоты, следующие из этой модели, не противоречат опыту. Сходные представления были независимо развиты Тономурой (см. ⁵⁶).

Модель Дэвиса встречается с рядом трудностей. Она не объясняет, каким образом освобождается и используется свободная энергия АТФ.

Непонятно, как Ca^{++} может образовать мостик, если Mg^{++} уже присоединен к АТФ. Однако эти трудности могут быть преодолены без существенного изменения молекулярной модели²¹. Для ее утверждения необходимы прямые доказательства конформационных превращений в белке, подобных, надо думать, фазовым переходам. Некоторые указания на это имеются в литературе^{57, 58}.

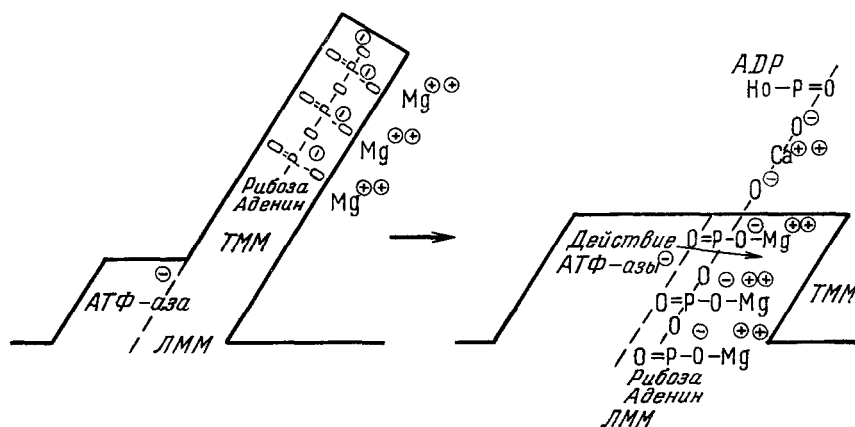


Рис. 17. Схема изменений в мостике по Дэвису.

Вполне вероятно, что модель Дэвиса в дальнейшем будет заменена более реалистической. Возможно, что конформационное превращение происходит не в миозине, а в актине, как это предполагают японские авторы⁵³. Но так или иначе, оно, видимо, имеет место.

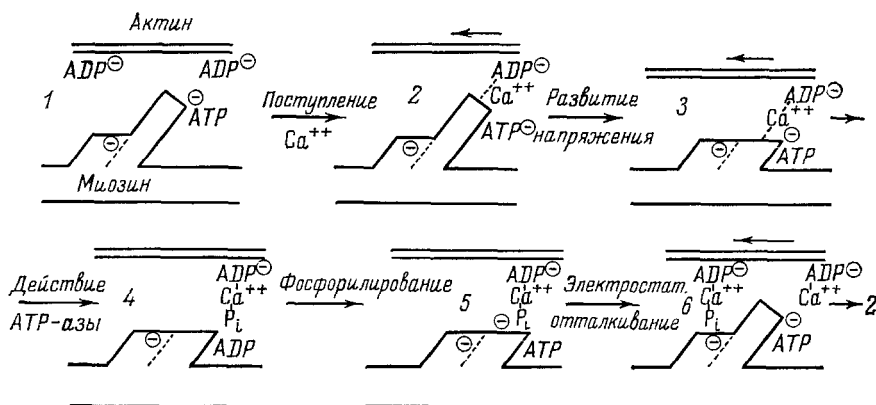
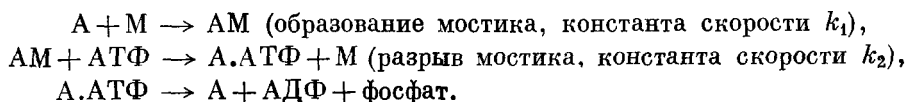


Рис. 18. Молекулярная модель сокращения по Дэвису.

Первая попытка построить количественную физическую теорию, основанную на скользящей модели, принадлежит Хаксли⁵⁹. Предполагается, что активный выступ миозина М осциллирует на некотором протяжении вдоль нити, а активный центр актина А фиксирован на нем неподвижно. Записываются кинетические уравнения реакций:



Константам k_1 и k_2 приписываются определенные зависимости от расстояния x между А и М вдоль миофибриллы; решение учитывает относительное перемещение А и М при укорочении саркомера. При надлежащем подборе нескольких параметров Хаксли получает численное согласие механических характеристик мышцы с результатами их вычисления по уравнениям Хилла (9) и (15) (см. также ⁶⁰).

Теория Хаксли недавно была решительно упрощена и усовершенствована Дещеревским ⁶¹. В его работе рассматриваются три состояния мостиков АМ: 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 уже тормозят движение, так как нити переместились, и, наконец, мостики разрываются. Обозначив через n_0 полное число активных участков, n — число тянущих и m — число тормозящих мостиков, можно написать кинетические уравнения

$$\dot{n} = k_1(n_0 - n - m) - (v/L)n, \quad (19)$$

$$\dot{m} = (v/L)n - k_2m; \quad (20)$$

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, на которых может быть замкнут мостик. К этим уравнениям добавляется выражение второго закона Ньютона

$$M\dot{v} = f_0(n - m) - fn_0, \quad (21)$$

где M — перемещаемая масса, f_0 — сила, развиваемая одним тянущим мостиком, f — внешняя сила (нагрузка), приходящаяся на один мостик.

В стационарных условиях $\dot{n} = \dot{m} = 0$ и $\dot{v} = 0$ ($v = \text{const}$). Исключая из уравнений (19) — (21) для n , m и n_0 , находим

$$(f + a)v = b(f_0 - f). \quad (22)$$

Это уравнение совпадает с характеристическим уравнением Хилла (9). Все величины в (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 :

$$a = k_1 f_0 / (k_1 + k_2), \quad (23)$$

$$b = k_1 k_2 L / (k_1 + k_2). \quad (24)$$

Таким образом, эмпирическое уравнение Хилла впервые выведено теоретически на основе модельных представлений. Теория Дещеревского, по существу, макроскопична, так как элементарные процессы в ней считаются необратимыми (рис. 19).

Недавно Хилл, исходя из ранее развитой им теории фазовых переходов в линейных регулярных системах ⁶², предложил рассматривать сокращение саркомера как фазовый переход I рода между двумя состояниями белковых нитей — без мостиков и с мостиками ⁴⁷. 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

$$f_0 L = \Delta F. \quad (25)$$

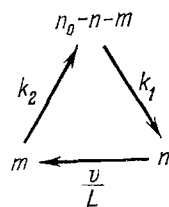


Рис. 19. Кинетическая схема образования и разрыва мостиков МА по Дещеревскому.

Химизм процесса не учитывается, роль АТФ сводится к небольшому изменению ΔF . Позднее Хилл отказался от этой теории, главным образом потому, что f_0 (т. е. P_0) не постоянна, но зависит от длины саркомера (см. стр. 694)⁶³.

Очевидно, что теория мышечного сокращения должна быть кинетической, а не термодинамической. Дальнейшие работы Хилла⁶⁴ посвящены усовершенствованию теории Хаксли. Однако ему не удалось провести рассмотрение в такой простой и ясной форме, как это было сделано Дещеревским.

VIII. МОЛЕКУЛЯРНАЯ ТЕОРИЯ МЫШЕЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ⁶⁵

Молекулярно-кинетическая теория мышечного сокращения может быть построена, исходя из представлений о внутреннем трении, в согласии с данными биохимических, структурных и термомеханических измерений.

Мостики работают не синхронно, и в данный момент в укорочении мышцы участвует лишь некоторое эффективное число мостиков n , меньшее максимального n_0 ; n_0 равно числу ТММ-выступов. Соответственно в мышце развивается напряжение P , меньшее P_0 . При $P = P_0$ все возможные мостики участвуют в сокращении.

Естественно и разумно принять линейную зависимость n от f (или P). Если $f = f_0$, то $n = n_0$, и если $f = 0$, то $n = n_0 r$, где $r < 1$. $n_0 r$ есть число мостиков, работающих в ненагруженной мышце. Оно, конечно, отлично от нуля. Имеем, следовательно,

$$n = n_0 r + [n_0 (1 - r) f / f_0]. \quad (26)$$

n зависит от скорости укорочения. Можно думать, что если скорость относительного перемещения белковых нитей v велика, мостики не располагают достаточным временем, чтобы замкнуться, и n должно быть мало. Отношение n/n_0 характеризует стационарную вероятность замыкания мостика.

Замыкание мостиков означает наличие внутреннего трения между перемещающимися нитями. Второй закон Ньютона для системы с трением имеет вид

$$M\dot{v} = n f_0 - n_0 f - n \beta v; \quad (27)$$

здесь $n f_0$ — напряжение, развиваемое саркомером, $n_0 f$ — приложенное напряжение (нагрузка), $n \beta v$ — сила трения. В стационарных условиях $\dot{v} = 0$, и, подставляя в (27) выражение (26), получаем уравнение Хилла в форме

$$[r f_0 (1 - r)^{-1} + f] v = f_0 r (f_0 - f) / \beta (1 - r). \quad (28)$$

Таким образом, константы a и b имеют вид

$$a = \frac{r}{1 - r} f_0, \quad (29)$$

$$b = \frac{r}{1 - r} \frac{f_0}{\beta}. \quad (30)$$

Задача состоит в независимом определении коэффициента трения β через молекулярные константы.

Образование мостика служит триггером для конформационного превращения, сопровождающегося производством работы $f_0 L$ и выделением тепла q_0 . Изменение состояния триггерной системы можно представить

кривой, показанной на рис. 20 (здесь 1 — состояние конформационно превращающегося белка до образования мостика, 2 — после образования мостика). Образование мостика и следующее за ним конформационное превращение требует энергии активации, что непосредственно очевидно из сильного роста b с ростом температуры (стр. 694). Приходящаяся на мостик внешняя сила мешает его образованию, т. е. мешает сработать триггерной системе. Эта сила направлена вдоль нити актина или миозина и, следовательно, под некоторым углом φ к мостику (рис. 24). Тем самым на мостик действует сила $f\eta$, где $\eta = \cos \varphi$, l — длина

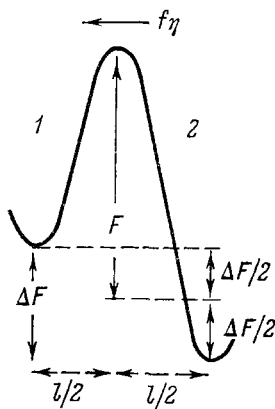


Рис. 20. Энергетическая кривая для образования мостика и связанных с этим событий⁶⁵.

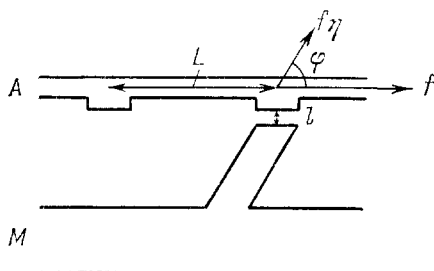


Рис. 21. Схема мостика МА⁶⁵.

химической или хелатной связи, образуемой ионом Ca^{++} , посредством которой ТММ-выступ соединяется с активным центром актина. Обсуждаемая модель весьма обща; она согласуется и с моделью Дэвиса (стр. 699).

Согласно теории внутреннего трения жидкостей, основанной на теории абсолютных скоростей реакций, скорость образования мостиков может быть выражена формулой⁶⁶

$$v = (kT/h) (e^{-F_+/kT} - e^{-F_-/kT}), \quad (31)$$

где F_+ и F_- — соответственно свободные энергии активации для процессов $1 \rightarrow 2$ и $2 \rightarrow 1$, h — постоянная Планка. Выражение (31) исходит из микроскопической обратимости процесса.

Для симметричного барьера величины F_+ и F_- равны (см. рис. 20)

$$F_+ = F - (\Delta F/2) + (fl\eta/2), \quad F_- = F + (\Delta F/2) - (fl\eta/2), \quad (32)$$

и, следовательно,

$$v = (kT/h) e^{-F/kT} \cdot 2 \operatorname{sh} [(\Delta F - fl\eta)/2kT]. \quad (33)$$

Основное предположение состоит в том, что при $f = f_0$ $v = 0$ (f_0 — критическая сила, делающая переход невозможным). Значит,

$$v = (kT/h) e^{-F/kT} \cdot 2 \operatorname{sh} [(f_0 - f) l\eta/2kT], \quad (34)$$

и если

$$(f_0 - f) l\eta \ll 2kT, \quad (35)$$

то

$$v \approx (l\eta/h) e^{-F/kT} (f_0 - f). \quad (36)$$

Каждый переход $1 \rightarrow 2$ вызывает относительное перемещение нитей на один шаг длиной L . Линейная скорость такого перехода равна vL . Вероятность замыкания мостика w зависит от макроскопической скорости относительного движения и выражается отношением vL к v . Имеем

$$w = n/n_0 = vL/v. \quad (37)$$

Подставляя в (37) выражения для n (26) и v (36), получаем уравнение Хилла в форме

$$[rf_0(1-r)^{-1} + f]v = [f_0Ll\eta/(1-r)h]e^{-F/kT}(f_0 - f). \quad (38)$$

Сравнивая (38) с (28), находим выражение для коэффициента трения

$$\beta = (rh/l\eta L)e^{F/kT}. \quad (39)$$

Константа b выражается через молекулярные параметры

$$b = [f_0Ll\eta/(1-r)h]e^{-F/kT}. \quad (40)$$

Теперь необходимо провести численные оценки. Прежде всего нужно убедиться в справедливости условия (35).

Напряжение поддерживается в каждой половине саркомера. Число мостиков N в объеме, равном 1 см^2 , умноженном на длину половины саркомера ($1,1 \text{ мкм}$), равно $6,5 \cdot 10^{12}$ ^{16, 67}. 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 неизвестную величину $\eta < 1$ равной $0,5$. Получаем $f_0l\eta = 4,6 \cdot 10^{-15} \text{ эрг} = 2 \text{ кТ} \cdot 0,055$. Тем самым условие (35) выполняется хорошо. L имеет порядок величины 50 \AA (расстояние между двумя активными центрами актина). f_0L составляет $23 \cdot 10^{-14} \text{ эрг}$.

Величина b согласно (10) равна $2,5 V_m - 4 V_m$. Максимальная скорость укорочения портняжной мышцы лягушки при 0°С равна $1,33 L_0/\text{сек}$, где L_0 — начальная длина мышцы^{23, 26}. В наших расчетах следует взять $L_0 = 1,1 \text{ мкм}$ — половину длины саркомера. Следовательно, $V_m = 1,5 \text{ мкм/сек}$ и $b = 4 \cdot 10^{-5} \text{ см/сек}$. Параметр r находим из сравнения выражения (29) с условием $a \approx 0,25 f_0$ (стр. 694), $r \approx 0,23$. Подставляя в (40) оцененные значения f_0L , r , η и l , а также b , находим $F = 14 \text{ ккал/моль}$. При повышении температуры на 10° (с 300°К до 310°К) b должно возрастать в 2,1 раза. Опыт дает увеличение в 2,05 раза²³. Излагаемая теория хорошо объясняет температурную зависимость константы b .

Вероятность замыкания мостика w может быть вычислена и непосредственно. Обозначим x расстояние между активными элементами М и А, отсчитываемое вдоль фибриллы. Вероятность замыкания есть $w(x)$. Вероятность замыкания dw в следующий момент времени dt равна $(1 - w)k(x)dt$, где $k(x)dt$ — априорная вероятность замыкания мостика за время $dt = dx/v$. Решая полученное уравнение⁶⁸

$$\dot{w} = (1 - w)k(x), \quad (41)$$

находим

$$w = 1 - e^{-\lambda/v}, \quad (42)$$

где

$$\lambda = \int_{-\infty}^{+\infty} k(x) dx. \quad (43)$$

Приближенно $k(x) = v$ и

$$\lambda \approx (l\eta/h)e^{-F/kT}(f_0 - f)L; \quad (44)$$

при $\lambda/v \ll 1$ вновь получаем (37)

$$w = n/n_0 \approx \lambda/v \approx (l\eta/h) e^{-F/kT} (f_0 - f) L/v. \quad (45)$$

Легко видеть, что при всех $f < f_0$ действительно $v > \lambda$. Подставляя в (38) значение $w = n/n_0$ из (45), находим

$$w = b/(b + v) \quad (46)$$

Если $v = 0$, то $n = n_0$ и $w = 1$; если $v = v_m = b(1 - r)/r$, то $n = n_0 r$. Параметр r имеет смысл минимальной вероятности замыкания мостика при $v = v_m$:

$$r = w_m = b/(b + v_m). \quad (47)$$

Молекулярная теория приводит к результатам, эквивалентным получаемым в теории Хаксли — Дещеревского (стр. 704). Сопоставим формулы. Прежде всего из сравнения (29) и (23) следует

$$k_2/k_1 = (1 - 2r)/r. \quad (48)$$

Подставляя в уравнение (19) стационарное значение \bar{m} из (20):

$$m = vn/Lk_2,$$

находим

$$\dot{n} = k_1 n_0 - \{k_1 + [(k_1 + k_2) v/k_2 L]\} n \quad (49)$$

и при $\dot{n} = 0$ получаем стационарное отношение n/n_0 . Приравняем его выражению (46):

$$k_1 \{k_1 + [(k_1 + k_2) v/k_2 L]\}^{-1} = b/(b + v). \quad (50)$$

Из (48) и (50) получаем

$$k_1 = \frac{l\eta}{h} e^{-F/kT} \frac{1}{1-2r} f_0 = \frac{b}{L} \frac{1-r}{1-2r} = \frac{v_m}{L} \frac{b}{v_m - b}, \quad (51)$$

$$k_1 = \frac{l\eta}{h} e^{-F/kT} \frac{1}{r} f_0 = \frac{b}{L} \frac{1-r}{r} = \frac{v_m}{L}. \quad (52)$$

Таким образом, k_1 и k_2 выражаются через молекулярные постоянные. Переписав уравнение (21) при $\dot{v} = 0$ в форме, подобной (27), и подставив стационарное значение m , находим

$$f_0 n - f n_0 = f_0 m = f_0 v n / L k_2. \quad (53)$$

Сравнивая (53) с (27), убеждаемся в том, что

$$\beta = f_0 / L k_2, \quad (54)$$

и, подставляя значение k_2 (52), вновь получаем (39).

В молекулярной 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 — мостик либо тянет, либо тормозит, хотя в действительности эти явления должны происходить одновременно. Преимущество микроскопической молекулярной теории состоит в том, что она позволяет объяснить кинетику и, как мы увидим, термодинамику сокращения, выразив соответствующие константы через молекулярные параметры l , η , F , f_0 , L , и исследовать температурную зависимость b (и f_0). Такое исследование дает результаты, согласующиеся с опытом. Это согласие, а также эквивалентность с макроскопи-

ческой теорией свидетельствуют в пользу того, что излагаемая здесь молекулярная теория действительно раскрывает физическую природу процессов, протекающих в мышце.

Приближенная оценка свободной энергии активации процесса дала 14 ккал/моль. Эта величина достаточно близка к экспериментально найденной свободной энергии активации ферментативного расщепления АТФ выделенным из мышцы актомиозином. Опыт дает 15,8 ккал/моль²¹. Можно думать, что именно расщепление АТФ, происходящее при образовании мостика, требует наибольшей энергии активации во всем рассмотренном процессе. В то же время нет основания ожидать полного совпадения рассматриваемых величин, так как излагаемая теория относится не к выделенной АТФ-азе, изучаемой *in vitro*, но к сокращающейся мышце.

Можно оценить эффективную вязкость относительного перемещения белковых нитей. Для этого нужно умножить коэффициент трения β на расстояние между нитями актина и миозина, равное ~ 100 Å. Эффективная вязкость имеет порядок величины $2 \cdot 10^4$ пуаз. Для сравнения укажем, что вязкость полиизобутилена с молекулярным весом $5 \cdot 10^5$ при 78°C составляет $7,8 \cdot 10^7$ пуаз.

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 соседних? Представление о кооперативности естественным образом возникает в биофизике белков. Имеется множество фактов, свидетельствующих о взаимодействиях между элементарными звеньями белковых цепей и о взаимодействиях глобулярных субъединиц в полимерных белках. Конформационные превращения в белках — кооперативные процессы. С особенной ясностью это проявляется в так называемых переходах спираль — клубок при денатурации белка. Эти переходы подобны фазовым переходам^{2, 4}. Так называемые аллостерические белки, играющие важнейшую роль в регуляции биохимических реакций, — это полимерные кооперативные системы^{2, 3}. Идея о кооперативных, аллостерических свойствах актина и миозина не раз высказывалась в литературе, в том числе и автором этих строк³. В работе Дещеревского⁶¹ сделана попытка учета кооперативности.

Введем кооперативность в кинетику образования мостиков, предположив, что свободная энергия активации F сама является функцией от числа образовавшихся мостиков:

$$F = F_0 - (n\varepsilon/n_0). \quad (55)$$

Имеем уравнение (ср. (37))

$$n/n_0 = (l\eta/h) e^{-F_0/kT} e^{n\varepsilon/n_0 kT} (f_0 - f) L/v. \quad (56)$$

С помощью (26) получаем характеристическое уравнение в виде

$$(a + f) v = b e^{\varepsilon/kT} e^{(1-r)f\varepsilon/f_0 kT} (f_0 - f). \quad (57)$$

При заметных значениях ε/kT кривая $v(f)$ оказывается выпуклой, а не вогнутой. Для согласования с опытом следует предположить, что $\varepsilon \ll kT$. В этом случае

$$(a + f) v = b \left[1 + \frac{1-r}{f_0} (a + f) \frac{\varepsilon}{kT} \right] (f_0 - f) \quad (58)$$

т. е. кооперативность рассматриваемого рода вносит лишь незначительную поправку в уравнение Хилла, что не представляет особого интереса. В целом, однако, вопрос о кооперативных свойствах актомиозиновой системы остается открытым.

Исходная идея молекулярной теории мышечного сокращения 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 силы⁶⁹. Хилл также вводил такую экспоненциальную зависимость в своей теории фазового перехода в мышце⁴⁷. Эти работы, однако, не давали возможности получить характеристическое уравнение и истолковать его константы на молекулярной основе.

IX. БИОЭНЕРГЕТИКА МЫШЦЫ

Отвлекаясь от теплоты активации, представим изменение внутренней энергии при одиночном сокращении мышцы величиной (ср. стр. 695)

$$-E' = -Q_c + A = -\Delta F - T\Delta S. \quad (59)$$

Изменение свободной энергии ΔF характеризует максимальную работу, которую может произвести система. Однако в механохимической системе работа производится за счет химической энергии (формула (1)).

Количество выделяющейся внутренней энергии, приходящееся на один мостик, составляет

$$\Delta E = f_0 L + T\Delta S + \sum_i \mu_i \Delta n_i = f_0 L + q_0 + \sum_i \mu_i \Delta n_i. \quad (60)$$

Теплота сокращения равна $350 \text{ г} \cdot \text{см}/\text{см}^2$ на 1 см укорочения, т. е. $q_0 = 2,6 \cdot 10^{-14} \text{ эрг}$ ⁶⁷. Изменение свободной энергии

$$\Delta F = \Delta E - T\Delta S = f_0 L + \sum_i \mu_i \Delta n_i. \quad (61)$$

Согласно соображениям, изложенным на стр. 703, это изменение равно $f_0 l \eta$. Имеем

$$f_0 l \eta = f_0 L + \sum_i \mu_i \Delta n_i, \quad (62)$$

откуда

$$f_0 = - \sum_i \mu_i \Delta n_i / (L - l \eta). \quad (63)$$

Максимальная сила f_0 должна слабо расти с температурой — как μ , т. е. как RT . Это согласуется с опытом. Приведенные численные оценки дают $\Delta S = 1,3 \text{ э. е.}$ Энтропия системы уменьшается при образовании мостика, и в этом смысле процесс подобен кристаллизации. Уменьшение энтропии естественно, так как связывание мостика означает уменьшение числа степеней свободы системы.

В циклическом механохимическом процессе, производящем работу,

$$\oint \Delta F = 0, \quad (64)$$

или, согласно (61),

$$\oint f_0 dL = - \oint \sum_i \mu_i \Delta n_i. \quad (65)$$

К.п.д. η' измеряет отклонение от (65):

$$\eta' = - \oint f_0 dL / \oint \sum_i \mu_i \Delta n_i. \quad (66)$$

Работа производится за счет изменения концентраций химически превращаемых компонент. При этом следует учитывать, в сущности, три процесса, приводящие к изменению свободной энергии: дефосфорилирование (расщепление) АТФ, реакцию Ломанна и конформационное превращение

белка. При дефосфорилировании АТФ выделяется свободная энергия порядка 7—10 ккал/моль, в реакции Ломанна — около 2,5 ккал/моль²¹. Каково изменение свободной энергии при конформационном превращении, неизвестно.

При сделанных оценках коэффициент полезного действия мышцы составляет около 40%. Однако более поздние результаты, полученные при подробном изучении всего цикла сокращения — релаксация, делают оценку q_0 сомнительной. Как было сказано, термические свойства мышцы требуют дальнейшего изучения. Давис и др.⁷⁰ указывают, что свободная энергия расщепляющейся АТФ не может быть источником теплоты сокращения, хотя и является источником реакции (предположительно в конформационном превращении белка), сопровождаемой сильным уменьшением энтропии. Бендалл, однако, считает, что теплота сокращения связана с деградацией свободной энергии, а не энтропии²¹.

Независимо от численных оценок q_0 , скорость выделения энергии при замыкании одного мостика равна

$$-\dot{E}' = \nu \Delta E, \quad (67)$$

где ν выражается формулой (36). Подставляя это значение ν , мы получаем уравнение Хилла (15) в форме

$$-\dot{E}' = \Delta E l \eta e^{-F/kT} (f_0 - f)/h. \quad (68)$$

Следовательно, константа b' в уравнении (15) равна

$$b' = \Delta E l \eta e^{-F/kT}/h, \quad (69)$$

и, сравнивая (69) с (40), мы видим, что

$$b' = b \Delta E (1 - r)/f_0 L. \quad (70)$$

При сделанных оценках $f_0 L$ и ΔE эти две величины различаются несущественно. Физический смысл их, однако, различен: b содержит только механическую работу, а b' — всё изменение энергии.

Характеристическое уравнение Хилла легко получается с помощью (68). Зависимость \dot{E}' от скорости укорочения ν дается очевидным соотношением

$$-\dot{E}' = \Delta E n \nu / n_0 L. \quad (71)$$

Приравняв (68) и (71) и подставляя значение n/n_0 из (26), мы вновь получаем уравнение Хилла в форме (38). Теплота укорочения может быть записана в виде

$$q = q_0 n/n_0 = q_0 f_0^{-1} [r f_0 + (1 - r) f]. \quad (72)$$

Подставляя оценки значений q_0 , f_0 , r и L , получаем

$$\alpha = q/L = 0,03 f_0 + 0,40 f \quad (73)$$

и, нормируя это выражение так, чтобы его можно было сопоставить с (17), получаем вместо (17)

$$\alpha = 0,08 P_0 + 0,26 P. \quad (74)$$

Расхождение с (17) существенное. Для его объяснения необходимо решить общую проблему теплопродукции мышцы, а это, как мы видели, еще не сделано. Само уравнение Хилла (17) противоречит результатам, полученным при изучении полного цикла.

Таким образом, стационарные механические свойства мышцы удовлетворительно объясняются молекулярной теорией, но термические свойства, биоэнергетика, изучены еще не достаточно и преждевременно говорить об их теоретическом истолковании.

Х. КИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МЫШЦЫ

Все предыдущее рассмотрение — и характеристическое уравнение Хилла, и молекулярная теория, объясняющая его происхождение, — относятся к стационарному движению, к укорочению мышцы с постоянной скоростью v . Не меньший, если не больший, интерес представляют нестационарные процессы.

Кинетическое уравнение, описывающее приближение к стационарному состоянию, можно представить в виде

$$\dot{n} = \tau^{-1} (n_0 w - n), \quad (75)$$

где τ — некоторое время релаксации. Подставляя в (75) значение w (46), получаем

$$\dot{n} = \tau^{-1} [n_0 b / (b + v) - n]. \quad (76)$$

В общем случае уравнения (76) и (27) не линейны, так как τ , n_0 и v зависят от длины саркомера и, значит, от времени.

Время установления стационарного состояния τ можно оценить, исходя из простых физических соображений. τ должно выражаться через три величины — время, нужное для замыкания мостика $\tau_1 = L/b$, время скольжения $\tau_2 = L/v$ и время скольжения при максимальной скорости $\tau_3 = L/v_m$; τ должно стремиться к τ_2 , если $\tau_1 \rightarrow \infty$, и к $\tau_1 - \tau_3$, если $\tau_2 \rightarrow \infty$. При $\tau_1 = \tau_3$ τ обращается в нуль, так как при этом стационарная скорость замыкания b совпадает с максимальной скоростью скольжения v_m и превышает любую другую скорость скольжения $v < v_m$, т. е. процесс заведомо стационарен, скольжение не мешает замыканию мостика. Пользуясь соображениями размерности, можно написать простейшее выражение, удовлетворяющее перечисленным условиям:

$$\tau = \tau_2 (\tau_1 - \tau_3) / (\tau_1 + \tau_2), \quad (77)$$

или

$$\tau = (1 - b v_m^{-1}) L / (b + v). \quad (78)$$

То же выражение непосредственно следует из уравнений Дещеревского (19) и (20), если принять в них $\dot{m} = 0$. В самом деле, при этом получаем (49), т. е. уравнение (75) со значением

$$\tau = \{k_1 + [(k_1 + k_2) v / k_2 L]\}^{-1}$$

и, согласно (50) и (54), — вновь выражение (78).

Однако само по себе уравнение (76) еще мало что дает для понимания нестационарных процессов в мышце. Необходимо по крайней мере одновременно учесть уравнение движения мышцы в ньютоновской форме (27):

$$Mv = n f_0 - n_0 f - n \beta v.$$

Исключая из этого уравнения f_0 с помощью (26), получаем

$$M\dot{v} + n_0 \beta v = n_0 w_m (1 - w) f / (w - w_m), \quad (79)$$

где $w = n/n_0$ (37), $w_m' = r$ (47). Это уравнение не содержит упругости, оно описывает нестационарное вязкое течение при наличии внешней

силы, действие которой на систему определяется множителем, содержащим параметры n_0 , w , w_m . В нестационарном случае эти параметры должны зависеть от длины мышцы или, соответственно, от времени.

В действительности мышца — вязкоупругое тело. Ни уравнения (76) и (79), ни отвечающее их стационарному решению характеристическое уравнение Хилла не описывают этих его свойств. В уравнении движения (27) не хватает члена Ax с надлежащим знаком.

Феноменологическое модельное описание вязкоупругих свойств мышцы было впервые предложено также Хиллом^{71, 23}. Он пришел к выводу, что активная мышца содержит недемпфированный упругий элемент и демпфированный упругий элемент, соединенный с недемпфированным

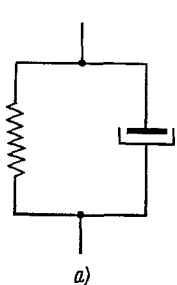


Рис. 22. а) Модель Фойгта, б) модель Максвелла.

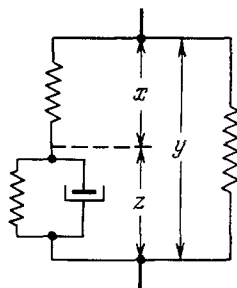


Рис. 23. Упрощенная модель мышцы^{75, 76}.

последовательно. Покоящаяся мышца характеризуется только упругостью. В дальнейшем анализ вязкоупругих свойств мышцы привел к выводу о существовании второго упругого элемента, параллельного первым двум (см. ⁷²). Формальные модели, описывающие такую систему, — это комбинации моделей Фойгта (рис. 22, а) и моделей Максвелла (рис. 22, б)^{72, 73}. Они были применены для интерпретации экспериментальных результатов Бухталем и Кайзером⁷⁴. Очевидно, что для этих целей можно воспользоваться и эквивалентными электрическими моделями.

Пасечник и Сарвазян провели расчет для упрощенной модели (рис. 23), применительно к своим опытам по исследованию вязкоупругих свойств мышцы, подвергнутой действию периодической нагрузки^{75, 76}. Уравнение Хилла относится только к сократительному элементу z . Расчет основывается на том, что

$$v = -\dot{x} = v_0 - i\omega x_1 e^{i\omega t},$$

так как

$$x = x_0 + x_1 e^{i\omega t}.$$

Подставляя такое значение v в характеристическое уравнение и учитывая, что (см. рис. 23)

$$x + z = y$$

и

$$P = P(z) = P_{\text{упр}}(x),$$

оказывается возможным, хотя бы формально, описать экспериментальные результаты и определить из них константы модели.

Главная трудность состоит в отсутствии структурных, молекулярных характеристик упругих элементов мышцы. Скользящая модель и основан-

ная на ней молекулярная теория этих элементов не содержит, они относятся только к сократительному элементу z . Поэтому все существующие теоретические расчеты упругости мышцы имеют эмпирический характер.

Дальнейшие исследования, как экспериментальные, так и теоретические, должны привести к пониманию вязкоупругости мышцы (см. в связи с этим работы⁸³, появившиеся после написания этой статьи).

XI. ЛЕТАТЕЛЬНЫЕ МЫШЦЫ НАСЕКОМЫХ

Все предшествующее изложение относилось к поперечно-полосатым скелетным мышцам позвоночных животных. Чрезвычайный интерес для биофизики и бионики представляют летательные мышцы насекомых — мух, пчел, ос, жуков и т. д. — и близкие к этим мышцам по функции и строению тимпанальные мышцы цикад. Они были предметом пристального внимания ряда исследователей, прежде всего Прингла^{77, 78}.

Эти мышцы способны к быстрому периодическому сокращению. Частота сокращений достигает величины порядка 100 *гц*. В структурном отношении летательные мышцы насекомых (ЛМН) весьма сходны с рассмотренными в этой статье поперечно-полосатыми мышцами позвоночных. Тем самым разговор о ЛМН здесь уместен. ЛМН также обладают поперечной полосатостью, построены гексагонально из тонких и толстых нитей — из актина и миозина. Все экспериментальные данные — результаты биохимических, электронномикроскопических и механических исследований, — свидетельствуют о полной применимости к ЛМН скользящей модели с мостиками, образующимися между актином и миозином, с расщеплением АТФ.

Для понимания природы быстрых колебаний ЛМН нужно учесть два обстоятельства.

Во-первых, такие быстрые колебания требуют наличия непосредственно функционирующего упругого элемента. Микроскопия показывает, что, в отличие от мышц позвоночных, в ЛМН имеется прямая вязкоупругая связь между миозиновыми нитями и Z-мембранами, которую мы назовем элементом C . На рис. 24 показано установленное на опыте расположение актиновых (A) и миозиновой (M) нитей, элемента C и Z-мембраны^{79, 78}. Элемент C способен испытывать большие упругие деформации.

Во-вторых, доказана несинхронность колебаний ЛМН и колебаний потенциала, который подается на них нервными окончаниями. Так, у мухи потенциал имеет частоту 3 *гц*, колебания крыльев — 120 *гц*. Следовательно, не происходит активации мышц в каждом периоде колебаний. Характерно, что ЛМН содержат мало саркоплазматического ретикулума (стр. 692). Соответственно маловероятно, что быстрое возрастание и падение напряжения при колебаниях связано с приходом и уходом ионов Ca^{++} .

Таким образом, колебания ЛМН имеют характер автоколебаний. На рис. 25 показан типичный цикл автоколебаний летательной мышцы жука-носорога — зависимость напряжения P от деформации⁷⁸. Изменения P и x происходят не в фазе, причем P отстает от x — цикл обходится против часовой стрелки. Следует отметить, что вынужденные колебания мышц позвоночных характеризуются обходом цикла по часовой стрелке.

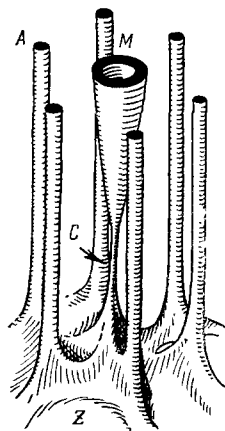


Рис. 24. Схема строения летательной мышцы насекомого.

Как известно, автоколебания возникают в системах с трением за счет сил, зависящих от состояния движения самой системы, причем размах этих колебаний определяется свойствами системы, а не начальными условиями⁸⁰. В простейшем случае уравнение движения автоколебательной системы с одной степенью свободы имеет вид

$$\ddot{x} + \omega^2 x + \psi(x) \dot{x} = 0, \quad (80)$$

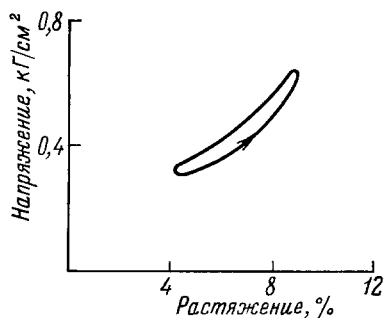


Рис. 25. Цикл автоколебаний летательной мышцы жука-носорога по Принглу⁷⁸.

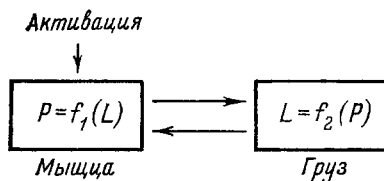


Рис. 26. Аналитическая схема механических явлений в мышце.

где $\psi(x)$ — нелинейная функция от смещения x . При наличии внешней силы можно написать общее уравнение колебаний

$$a\ddot{x} + b\dot{x} + cx + d = P, \quad (81)$$

причем коэффициенты a , b , c , d сами являются функциями x или \dot{x} . Наличие упругости выражается членом cx .

Очевидно, что автоколебания возбуждаются при наличии некоторой обратной связи между деформацией и напряжением. Схематически эта связь может быть изображена рис. 26⁷⁸. Взаимоотношение напряжения и деформации изменяется в зависимости от состояния активности системы. Колебания ЛМН удовлетворяют всем этим условиям. В мышце имеется элемент — преобразователь, реагирующий на механические события и контролирующий состояние сократительной системы. Этот элемент локализован именно в миофибриллах, что доказывается наличием автоколебаний и у препаратов ЛМН, отмывтых глицерином. Формальная модель ЛМН представлена на рис. 27. Она не отличается принципиально от моделей, рассмотренных ранее, но вязкоупругий элемент C играет здесь особо важную роль.

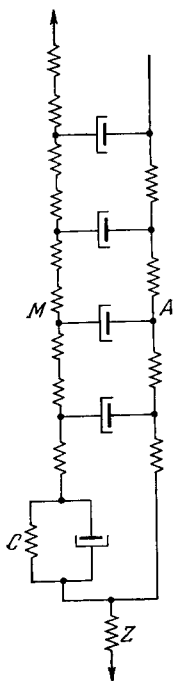


Рис. 27. Формальная модель ЛМН.

Прингл провел детальное качественное рассмотрение механизма автоколебаний ЛМН⁷⁸ и пришел к выводам, в значительной мере эквивалентным изложенной выше молекулярной теории, основанной на скользящей модели. Прингл формулирует следующие восемь положений:

1. Поперечные мостики МА способны выполнять цикл движений, в котором они отрываются от нити А, испытывают определенные изменения, а затем вновь присоединяются к А и производят активный толчок.

2. Угол, под которым направлен мостик в мышце, находящейся в состоянии окончания, т. е. в конце активного толчка, составляет 45° с направлением нити.

3. Активный толчок мостика требует определенного времени.

4. Одна молекула АТФ или постоянное малое число молекул гидролизуются в каждом цикле движения мостика. Гидролиз необходимым образом связан с выполнением цикла движения мостика.

5. Циклическое движение мостика инициируется связыванием иона Ca^{++} .

6. Угловая скорость мостика во время активного толчка снижается, если он присоединен к А-нити и развивает силу.

7. Связывание АДФ стабилизирует присоединение мостика к А-нити.

8. Число возможных мостиков возрастает, если в М-нитеях развито напряжение.

В сущности, эти положения повторяют те, которые фигурируют в модели Дэвиса (стр. 699) и в молекулярной теории (стр. 702). Наличие элемента-преобразователя выражено положениями 6 и 8. Последнее особенно важно для ЛМН. Развивая эти идеи, Чаплен и его сотрудники дали подробное кибернетическое описание ЛМН, основанное на теории регулирования, и провели их феноменологический анализ⁸¹⁻⁸³.

Представляется очевидным, что количественная молекулярная теория автоколебаний ЛМН может быть построена, исходя из изложенной молекулярной теории, объясняющей стационарный процесс сокращения. Для этого необходимо исследовать нестационарные решения соответствующих уравнений, в которые нужно ввести в явной форме упругие элементы, имеющие непосредственное молекулярное истолкование. Таков элемент С, характерные молекулярные константы которого должны быть определены из опыта.

Пока что подобной теории нет. Ее построение — очень интересная и актуальная физическая задача. Постановка и решение ее отвечают созданию интегрированной биофизики, в которой явления регуляции в сложных целостных системах должны получить молекулярное истолкование.

ХII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мышца — чрезвычайно сложная система. Изложение в этой статье намеренно упрощено с тем, чтобы выделить основные черты физического механизма сокращения. В действительности в подробную, биохимическую картину должны быть включены и другие белки мышцы, прежде всего тропомиозин, тропонин, α - и β -актинины. Первые два белка неизвестным пока способом участвуют во взаимодействии актина с миозином, актинины также фигурируют в тонких нитях^{21, 84}. Существование этих белков не меняет, однако, физической картины процесса. Тем не менее очевидно, что выяснение их роли весьма существенно.

Молекулярная и надмолекулярная структура толстых и тонких нитей продолжает оставаться предметом интенсивных исследований. Электронная микроскопия и другие физические методы показывают, что в мышцах различных видов животных предстоит открыть еще много интересного и важного. Толстые миозиновые нити имеют, по-видимому, высокоупорядоченное строение⁸⁵. Еще не ясно, какова его функциональность. В электронномикроскопических работах Гилева, проводившихся на мышцах крабов, были установлены своеобразные симметричные структуры толстых нитей, возникающие в результате упорядоченной укладки молекул миозина⁸⁶. Не меньшего внимания заслуживает актин, который является более универсальной компонентой тонких нитей в мышцах

различного происхождения, чем миозин в толстых нитях. Актин выделен и из других сократительных систем — из одноклеточных амебодидных организмов и из митотического аппарата.

Для реального обоснования молекулярной физики мышцы необходимы прямые исследования конформационных превращений в сократительных белках с помощью оптических методов и рентгенографии. Пока нет определенных данных о конформационных превращениях в миозине. Наоборот, исследования актина уже привели к недвусмысленным результатам в работах японских^{53, 55} и советских⁸⁷⁻⁸⁹ авторов. Изложенная молекулярная теория не локализует конформационное превращение, ответственное за тянущее или толкающее усилие (стр. 702). Возможно, что оно происходит в актине. В пользу этого говорит универсальность актина и найденные из опыта многообразие его структур и их взаимные превращения. Было высказано предположение о том, что актин и является основным механохимическим, «шагающим» белком, а миозин регулирует скорость и направление механохимических процессов в актине⁹⁰.

Детальные исследования сокращения интактной (неповрежденной) мышцы с помощью новых методов должны уточнить картину, детализировать скользящую модель.

Франк и его сотрудники развили оригинальный метод оптической дифракции, позволяющий регистрировать изменение структуры мышцы при ее одиночном сокращении через каждую тысячную долю секунды. С помощью этого метода удалось обнаружить периодичность, «зубчатость» процесса. Франк интерпретирует эти результаты как отражающие не только скольжение, но и быстрые процессы укорочения толстых нитей⁹¹. Эти работы пока не завершились созданием подробной модельной картины, но они указывают, что она более сложна, чем может показаться.

Молекулярная теория мышечного сокращения относится пока лишь к стационарному укорочению, но не к удлинению мышцы нагрузкой, превосходящей P_0 , или к релаксации мышцы в состоянии покоя. Релаксация объясняется в скользящей модели уходом ионов Ca^{++} из саркоплазмы и тем самым — изменением $\sum_i \mu_i \Delta n_i$ и понижением f_0 (стр. 707). Однако

количественная теория этого процесса, как и процесса вынужденного удлинения (характеризуемого, видимо, энергией активации элементарного акта, отличной от определяющей укорочение) еще не развита.

Выше уже говорилось о молекулярных проблемах, относящихся к вязкоупругим свойствам мышцы. Весь комплекс этих задач будет решен лишь в результате изучения конформационных свойств мышечных белков. Обычные структурные методы — рентгенография, электронная микроскопия, спектроскопия и т. д. — здесь недостаточны, так как они неприменимы к интактной мышце в ее динамике. Здесь нужны новые кинетические, скоростные методы, один из которых разработан в лаборатории Г. М. Франка.

Но, независимо от множества задач, еще ждущих своего решения, можно утверждать, что некоторые основные положения физики и биохимии мышцы уже установлены. Им главным образом и посвящен этот обзор. Мышца — механохимическая система, работающая за счет энергии макроэргических фосфатных связей в АТФ. Работа эта происходит в результате мостикового взаимодействия актина с миозином и вызванного этим взаимодействием конформационного превращения одного или обоих белков. На этой основе удалось построить молекулярную теорию, достаточно хорошо объясняющую стационарную динамику мышцы.

К сказанному выше о роли АТФ можно добавить примечательный факт, состоящий в том, что АТФ-азная активность 16 различных типов

мышц, различающихся по скорости сокращения до 200 раз, пропорциональна этой скорости⁸⁴. Энергия, выделяемая при гидролизе одной молекулы АТФ, может рассматриваться как своего рода «механохимический квант». Соответственно, элементарный шаг в процессе сокращения определяется этим «квантом»⁹¹.

Физика мышечного сокращения имеет и более общее значение в современной биофизике. Мышца — наиболее изученная биомеханическая, сократительная система, но она имеет много общего с другими биологическими сократительными устройствами. Движения жгутиков и ресничек, движение хвостов сперматозоидов и частиц бактериофагов, движение протоплазмы и митотическое деление клеток — связаны с функционированием различных сократительных белков, происходящим за счет энергии АТФ^{2, 84, 92}. Скользящая модель как таковая относится к поперечно-полосатым мышцам позвоночных и к ЛМН; пока не ясно, в какой мере она применима к гладким мышцам. Но и в микроскопических сократительных системах мы встречаемся с организациями, напоминающими миофибриллы, с комплексами «внешних» и «внутренних» белков. Эти системы весьма сложны, и путь к их изучению лежит через биофизику мышц — макроскопической системы.

Еще и сейчас неполностью утратила смысл шутка: «Что такое биофизика? — Это работа врача с прибором, который слишком сложен для его понимания». Однако современная биофизика постепенно освобождается от псевдонаучных спекуляций, основанных на незнании физики. Конечно, дальнейшее развитие биофизики есть общее дело биологов и физиков, и без их тесного сотрудничества оно неосуществимо. Но цель такого развития состоит в изучении биологических явлений на основе идей и методов точной науки — физики, неотъемлемой частью которой и должна стать биофизика

Задача этого обзора состояла не только в рассказе о сущности важного и интересного биологического явления, но и в приобщении читателей-физиков к кругу идей современной биофизики. Они и будут судить, в какой мере это удалось автору.

Институт молекулярной биологии
АН СССР

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. W. E i s s a s s e r, *Physical Foundations of Biology*, Pergamon Press, Lnd., 1958.
2. М. В. В о л ь к е н ш т е й н, *Молекулы и жизнь. Введение в молекулярную биофизику*, М., «Наука», 1965.
3. М. В. В о л ь к е н ш т е й н, *Физика ферментов*, М., «Наука», 1967.
4. Т. М. Б и р ш т е й н, О. Б. П т и ц ы н, *Конформации макромолекул*, М., «Наука», 1964.
5. A. K a t c h a l s k y, *J. Polym. Sci.* 7, 393 (1951); *Progr. Biophys. and Biophys. Chem.* 4, 1 (1954).
6. W. K u h n, B. H a r g i t a y, *Experientia* 7, 1 (1951).
7. A. K a t c h a l s k y, S. L i f s o n, J. M i c h a e l i, M. Z w i c k, в сб. *Contractile Polymers*, Pergamon Press, 1960.
8. М. В. В о л ь к е н ш т е й н, *Конфигурационная статистика полимерных цепей*, Л., Изд-во АН СССР, 1959.
9. A. K a t c h a l s k y, P. C u r r a n, *Non-equilibrium Thermodynamics in Biophysics*, Harvard Univ. Press, Cambridge, Mass., 1965.
10. А. П ю л ь м а н, Б. П ю л ь м а н, *Квантовая биохимия*, М., «Мир», 1965.
11. К. В и л л и, *Биология*, М., «Мир», 1968.
12. Э. К о с с о в е р, *Молекулярная биохимия*, М., «Мир», 1964.
13. В. А. Э н г е л ь г а р д т, М. Н. Л ю б и м о в а, *Nature* 144, 669 (1939); *Биохимия* 4, 716 (1939); 7, 668 (1942).
14. H. H u x l e y, *Biochim. Biophys. Acta* 12, 387 (1953).
15. H. H u x l e y, *J. Mol. Biol.* 7, 281 (1963).

16. J. Hanson, H. Huxley, в сб. *Structure and function of muscle*, vol. 1 1960, стр. 183.
17. H. Huxley, *Sci American* 213 (6), 18 (1965) (см. перевод: Г. Хаксли, в сб. «Молекулы и клетки», вып. 2, М., «Мир», 1967).
18. H. Huxley, W. Brown, *J. Molec. Biol.* 30, 383 (1967).
19. J. Hanson, *Quart. Rev. Biophys.* 1, 177 (1968).
20. G. Elliott, J. Lowy, B. Millmann, *J. Molec. Biol.* 25, 31 (1967).
21. J. Bendall, *Muscles, Molecules and Movement*, Heinemann, Ltd., 1969.
22. Б. Катц, *Нерв, мышца и синапс*, М., «Мир», 1968.
23. A. Hill, *Proc. Roy. Soc. B* 126, 136 (1938).
24. A. Hill, *Proc. Roy. Soc. B* 136, 195, 399, 420 (1949); 137, 268, 320 (1950); 139, 464 (1952); 141, 161 (1953); 148, 397 (1958).
25. A. Hill, *Proc. Roy. Soc. B* 159, 297 (1964).
26. A. Hill, *Proc. Roy. Soc. B* 159, 319, 589, 596 (1964).
27. B. Jewell, D. Wilkie, *J. Physiol.* 152, 30 (1960).
28. K. Edman, *J. Physiol.* 183, 407 (1966).
29. A. Gordon, A. Huxley, F. Julian, *J. Physiol.* 184, 170 (1966).
30. В. Байер, *Биофизика*, М., ИЛ, 1962.
31. F. Carlson, D. Hardy, D. Wilkie, *J. Gen. Physiol.* 46, 851 (1963).
32. W. Fenn, *J. Physiol.* 58, 373 (1924).
33. J. Risemann, J. Kirkwood, *J. Amer. Chem. Soc.* 70, 2820 (1948).
34. J. Botts, M. Morales, *J. Cellular, Comp. Physiol.* 37, 27 (1951); *Arch. Biochem. Biophys.* 37, 283 (1952).
35. М. Моралес, в сб. «Современные проблемы биофизики», т. 2, М., ИЛ, 1962, стр. 152.
36. E. Wöhlisch, *Naturwiss.* 28, 305, 326 (1940).
37. W. Astbury, *Proc. Roy. Soc. B* 137, 58 (1950).
38. Я. И. Френкель, *Собрание избранных трудов*, т. 3, М.—Л., Изд-во АН СССР, 1959, стр. 456.
39. Л. Х. Эйдуз, *Биофизика* 7, 683 (1962).
40. G. Gamow, *Proc. Nat. Acad. Sci. US* 57, 696 (1967).
41. M. Spencer, C. Worthington, *Nature* 187, 388 (1960).
42. А. Сент-Дьердьи, *Биоэнергетика*, М., Физматгиз, 1960.
43. Г. Лонгет-Хиггинс, в сб. «Вопросы биофизики», М., «Наука», 1964.
44. А. Сент-Дьердьи, *Введение в сумболекулярную биологию*, М., «Наука», 1964.
45. В. А. Энгельгардт, в сб. *докладов на Совещании по белку*, М., Изд-во АН СССР 1948.
46. M. Pryor, *Progr. Biophys.* 1, 216 (1950).
47. T. Hill, *Proc. Nat. Acad. Sci. US* 58, 1194 (1968).
48. P. Flory, *Science* 124, 53 (1956); *J. Cell. Compar. Physiol.* 49, Suppl. 1, 175 (1957).
49. С. Ноеве, P. Flory, *Conference on Contractility*, Pittsburgh, Pennsylvania, January 1960.
50. C. Hoeve, Y. Willis, D. Martin, *Biochemistry* 2, 282 (1963).
51. R. Podolsky, *Conference on Contractility*, Pittsburgh, 1960.
52. R. Davies, *Nature* 199, 1068 (1963).
53. F. Oosawa, S. Asabura, T. Ooi, *Progr. Theor. Phys., Suppl. No. 17* (1961).
54. F. Oosawa, M. Kasai, *J. Molec. Biol.* 4, 10 (1962).
55. S. Asabura, M. Taniguchi, F. Oosawa, *J. Molec. Biol.* 7, 55 (1963).
56. Ю. Тономура, Т. Каназава, К. Секия, в сб. «Молекулярная биология», М., «Наука», 1964.
57. M. Jyengar, S. Glauser, R. Davies, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 16, 397 (1964).
58. McCubbin, C. Kay, K. Oikawa, *Biopolymers* (1970).
59. A. Huxley, *Progr. Biophys. and Biophys. Chem.* 7, 257 (1957).
60. Р. Сетлов, Е. Поллард, *Молекулярная биофизика*, М., «Мир», 1964.
61. В. И. Дещеревский, *Биофизика* 13, 928 (1968).
62. T. Hill, *Proc. Nat. Acad. Sci. US* 57, 227; 58, 454 (1967).
63. T. Hill, *Proc. Nat. Acad. Sci. US* 61, 98 (1968).
64. T. Hill, G. White, *Proc. Nat. Acad. Sci. US* 61, 514, 889 (1968).
65. М. В. Волькенштейн, *Молек. биология* 3, № 6 (1969); *Biochim. Biophys. Acta* 180, 562 (1969).
66. С. Глестон, К. Лейдлер, Г. Эйринг, *Теория абсолютных скоростей реакций*, М., ИЛ, 1948.
67. H. Huxley, в сб. *The Cell*, vol. 4, ch. 7 Acad. Press., N.Y.—Lnd., 1960.
68. R. Podolsky, в сб. *Structure and Function of Muscle*, vol. 2, ch. 2, Acad. Press., N.Y.—Lnd., 1960.
69. M. Polissar, *Amer. J. Physiol.* 168, 766 (1952).
70. R. Davies, M. Kushmerick, R. Larson, *Nature* 214, 148 (1967).

71. A. Hill, J. Physiol. **56**, 19 (1922).
72. Дж. Прингл, в сб. «Моделирование в биологии», М., ИЛ, 1963.
73. Т. Алфрей, Механические свойства высокополимеров, М., ИЛ, 1952.
74. F. Buchthal, E. Kaiser, Dan. Biol. Medd. Kbh. **21**, No. 7 (1951).
75. В. И. Пасечник, А. П. Сарвазян, *Studia Biophysika* **13**, No. 2 (1969).
76. В. И. Пасечник, Теоретические и экспериментальные исследования вязкоупругих свойств и объема мышц при сокращении. Автореферат диссертации (Институт биофизики АН СССР, Пущино, 1969).
77. Дж. Прингл, Полет насекомых, М., ИЛ, 1963.
78. J. Pringle, Progr. Biophys. and Mol. Biol. **17**, 1 (1967).
79. J. Auber, F. Couteaux, J. Microscop. **2**, 309 (1963).
80. А. А. Андронов, А. А. Витт, С. Э. Хайкин, Теория колебаний, М., Физматгиз, 1959.
81. R. Chaplain, B. Frommelt, Kibernetik **5** (1), 2 (1968).
82. R. Chaplain, B. Frommelt, E. Pfister, Kibernetik **5** (2), 61 (1968).
83. R. Chaplain, B. Frommelt, M. Brandt, Kibernetik **5** (5), 177 (1969).
84. I. Gibbons, Ann. Rev. Biochem. **37**, 521 (1968).
85. S. Perry, Progr. Biophys. and Mol. Biol. **17**, 327 (1967).
86. В. П. Гилев, Biochim. Biophys. Acta **79**, 364 (1964); **112**, 340 (1966).
87. А. А. Вазина, Б. Лемажихин, Г. М. Франк, Биофизика **9**, 237 (1964); ДАН СССР **159**, 4 (1964).
88. А. А. Вазина, Г. М. Франк, Б. Лемажихин, J. Molec. Biol. **14**, 373 (1965).
89. А. А. Вазина, И. А. Болотина, М. В. Волькенштейн, И. Ляссоцкая, Г. М. Франк, Биофизика **10**, 567 (1965).
90. А. А. Вазина, Структурные превращения в актине и их возможная роль в двигательном акте. Тезисы доклада на III Международном биофизическом конгрессе, 1969.
91. Г. М. Франк, Proc. Roy. Soc. **B160**, 473 (1964).
92. Б. Ф. Поглазов, Структура и функции сократительных белков, М., «Наука», 1965.
93. В. И. Дещеревский, Биофизика, **15**, № 1 (1970); Кинетическая теория поперечно-полосатых мышц, Депон. ВИНТИ 818-69.