

УДК 577

**МОДЕЛИРОВАНИЕ ПЕРЕХОДНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК МЫШЦЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕПРЕРЫВНОЙ ПРОСТРАНСТВЕННО РАСПРЕДЕЛЕННОЙ МОДЕЛИ**

*А. М. Мищенко, С. В. Беспалова*

Важными динамическими характеристиками мышцы являются её переходные характеристики. Интерпретация этих характеристик позволяет пролить свет на механизм работы мышцы на молекулярном уровне. Существующие механизмы не однозначны. На основе предложенной ранее пространственно распределенной модели, в работе моделируются силовой отклик полусаркомера на ступенчатое изменение его длины с малой амплитудой. Рассматривается ряд альтернативных молекулярных механизмов, лежащих в основе силового отклика. Обсуждается их связь с имеющимися экспериментальными данными, а также существующими теоретическими механизмами и моделями.

*Ключевые слова:* модель; мышца; переходная характеристика; ступенчатое изменение длины; молекулярный механизм.

**Введение.** Переходные характеристики мышцы являются важным источником информации о механизме мышечного сокращения. Пример такой характеристики – переходный процесс изменения напряжения мышцы в ответ на быстрое изменение её длины [1 – 3]. Длину изометрически сокращающейся мышцы меняют за очень короткое время на величину порядка 1 нм на полусаркомер, а затем длина мышцы снова фиксируется. Изменение напряжения состоит из нескольких фаз, имеющих различные характерные времена и амплитуды. Обычно различают 4 фазы. Фаза 1 – это мгновенное изменение напряжения, следующее за ступенчатым изменением длины; эта фаза отражает наличие последовательного эластичного элемента в структуре поперечного мостика (ПМ). В фазе 2 сила начинает быстро возвращаться к исходному изометрическому уровню, однако в этой фазе сила не достигает исходного уровня, восстановление силы замедляется, прекращается (сила выходит на плато) или даже приобретает обратный знак – это фаза 3. Фаза 3 более медленная по скорости, чем фаза 2. За фазой 3 следует еще одна фаза восстановления силы, это фаза 4, однако её скорость значительно меньше, чем скорость фазы 2. За время порядка 1 с сила возвращается на исходный изометрический уровень. Отклик напряжения на ступенчатое растяжение и сокращение практически являются зеркальным отражением друг друга, хотя и присутствует некоторая асимметрия. Фазы 2–4 связывают с отдельными этапами механохимического цикла, а так же вязкоупругими свойствами самого ПМ. Однако существуют значительные дискуссии по поводу того, каким именно этапам механохимического цикла соответствуют фазы переходного процесса. Для сопоставления эффективных процессов силового отклика и лежащих в их основе элементарных процессов механохимического цикла, изучают влияние на скорости фаз 2–4 температуры, концентрации лигандов (АТФ, АДФ,  $\text{F}_n$ ) [4 – 10]. В работах [4 – 7] изучались амплитудно-фазово-частотные характеристики (АФЧХ) мышечных волокон позвоночных. Полученные характеристики описывались эмпирической передаточной функцией, включающей три экспоненциальных процесса, аналогичных трем переходным процессам в фазах 2, 3 и 4 силового отклика на ступенчатое изменение длины. Согласно [4 – 7], в основе быстрой фазы 2 лежат стадии отрыва ПМ, в ригорном состоянии, от актина при связывании новой молекулы АТФ. Среднюю по скорости фазу 3 связывают с этапом совершения рабочего хода ПМ, за которым следует отрыв фосфата. Количественно полученные экспериментальные закономерности и лежащий в их основе предполагаемый молекулярный механизм были представлены в виде точечной кинетической модели [4 – 7]. Однако такое описание является приближенным, не учитывает пространственные эффекты, связанные с неоднородностью распределения взаимодействующих молекул (актин и миозин) в пространстве и не принимает во внимание зависимость констант скоростей реакций от деформации ПМ.

Целью данной работы является получение силовых откликов полусаркомера на его ступенчатое растяжение и сокращение в рамках пространственно-распределенной модели [11].

**Модель.** В рамках модели [11] проводился численный эксперимент по ступенчатому изменению длины полусаркомера. При этом были использованы наборы параметров из работы [11] (модель 1 и модель 2), а так же набор параметров приведенный в таблице (модель 3). В модели 3 была упрощена константа скорости отрыва ПМ  $k_{41}$ , она была заменена следующей кусочно-линейной функцией:

$$k_{41}(\xi_1) = \begin{cases} a_{41}^2 & \xi_4 \geq x_{41}^1 \\ a_{41}^1 & x_{41}^1 > \xi_4 \geq x_{41}^2 \\ a_{41}^3 & \xi_4 < x_{41}^2 \end{cases} \quad (1)$$

где  $a_{ij}^k$ ,  $x_{41}^1$  – константы.

Таблиця 1

Параметри моделі

Параметр	Единиці вимірювання	Модель 3	Параметр	Единиці вимірювання	Модель 3	Параметр	Единиці вимірювання	Модель 3	Параметр	Единиці вимірювання	Модель 3
$T$	$^{\circ}C$	20	$d_1, d_3$	нм	0	$a_{12}^1$	$c^{-1}$	150	$a_{41}^1$	$c^{-1}$	10
$l_{cb}$	нм	14.3	$G_1$	в ед. RT	0	$a_{12}^2$		7	$a_{41}^2$	$c^{-1}$	30
$l_{bs}$	нм	5.5	$G_2$	в ед. RT	-2	$a_{23}^1$	$c^{-1}$	100	$a_{41}^3$	$c^{-1}$	300
$k_{cb}$	н/м	0.3e-3	$G_3$	в ед. RT	-4.3	$a_{34}^1$	$c^{-1}$	30	$x_{41}^1$	нм	9
$d_2$	нм	10	$G_4$	в ед. RT	-7	$a_{23}^2, a_{34}^2$		0	$x_{41}^2$	нм	12.8

где  $T$  – абсолютная температура;  $l_{cb}$  – расстояние между соседними ПМ на толстом филаменте;  $k_{cb}$  – жесткость эластичного элемента ПМ;  $d_j$  – рабочий ход, совершаемый ПМ при переходе  $i \rightarrow j$ ;  $G_i$  – свободная энергия актомиозинового комплекса в  $i$ -м химическом состоянии;  $R$  – постоянная Больцмана;  $a_{ij}^k$  – параметры константы скорости  $k_{ij}$ .

В численном эксперименте полусаркомер сокращался в изометрическом режиме в течении 1 с. Затем он растягивался либо сокращался на 1 нм за время  $10^{-6}$  с и после чего снова сокращался в изометрическом режиме в течении 1 с. В численном эксперименте рассчитывались следующие величины:  $C_i(t, \Delta)$  – распределение заселенности связанных ПМ в  $i$ -м химическом состоянии по расстоянию  $\Delta$  между ПМ и связывающим центром на актине, в различные моменты времени  $t$ ;  $P_i$  – сила на ПМ, генерируемая фракцией связанных ПМ в полусаркомере, в  $i$ -м химическом состоянии;  $P$  – сила на ПМ, генерируемая всеми связанными ПМ полусаркомера. Так же рассчитывались потоки между химическими состояниями. Результирующие потоки для модели, допускающей связывание ПМ только с левым ближайшим связывающим центром на актине (модель 1), определяется как:

$$J_{ij}(t) = \frac{1}{l_{bs}} \int_{-h}^h [k_{ij}(x)C_i^l(x,t) - k_{ji}(x)C_j^l(x,t)] dx \quad (2)$$

где  $l_{bs}$  – расстояние между соседними связывающими центрами на тонком филаменте;  $h$  - предел интегрирования по пространственной переменной;  $k_{ij}(\xi_i)$  - константа скорости перехода между химическим состояниями  $i$  и  $j$  в механохимическом цикле ПМ; в общем случае является функцией деформации  $\xi_i$  ПМ;  $t$  – время. Для модели, также допускающей связывание с правым связывающим центром (модели 2, 3), результирующий поток определяется как:

$$J_{ij}(t) = \frac{1}{l_{bs}} \left[ \int_{-h}^0 [k_{ij}(x)C_i^l(x,t) - k_{ji}(x)C_i^l(x,t)] dx + \int_0^h [k_{ij}(x)C_i^r(x,t) - k_{ji}(x)C_i^r(x,t)] dx \right] \quad (3)$$

где  $C_i^l(t, \Delta^l)$  и  $C_i^r(t, \Delta^r)$  распределения заселенностей связанных ПМ в  $i$ -м химическом состоянии, связавшихся с ближайшим левым и правым связывающими центрами соответственно.

Результаты модели сравнивались с переходными характеристиками, полученными при помощи комплексного модуля [4]:

$$Y(if) = H + \frac{Aif}{a + if} - \frac{Bif}{b + if} + \frac{Cif}{c + if} \quad (4)$$

где  $Y$  – комплексный модуль;  $A, B, C$  – амплитуды экспоненциальных процессов;  $a, b, c$  – характерные частоты экспоненциальных процессов;  $H$  – значение эластичного модуля при нулевой частоте;  $i = \sqrt{-1}$ . Единицы измерения полученного таким образом силового отклика пересчитывались на один ПМ, аналогично [11]. Параметры передаточной функции (4), выбирались аналогично [11].

**Результаты.** На рис. 1 показано изменение силы полусаркомера  $\Delta P$  после ступенчатого растяжения (кривые  $\Delta P > 0$ ) и сокращения (кривые  $\Delta P < 0$ ). Кривые 1 – результаты численного эксперимента; кривые 2, 3 – силовой отклик полученный при помощи (4). Результаты моделей 1, 2 и 3 представлены на

рис. а, b и с соответственно. Сила для кривых 2 и 3 пересчитана на ПМ в предположении, что в ПМ силу генерирует одна головка или две головки соответственно. Ступенчатое изменение длины начинается в нулевой момент времени. Во всех откликах присутствуют фазы 1-4. Отклики на растяжение и сокращение не симметричны. В отклике на сокращение длительность фазы 2 несколько больше, чем при растяжении. Необходимо заметить, что модели 1 и 2 были оптимизированы для получения частотных характеристик [11]. Модель 3 оптимизировалась для описания временных характеристик.

Далее рассмотрим механизм, лежащий в основе наблюдаемых изменений силы после ступенчатого изменения длины (рис. 2). На рис 2 показана зависимость сил  $P$  и  $P_i$  от времени, при ступенчатом растяжении (а, с, е) и сокращении (b, d, f) полусаркомера, в моделях 1 (а, b), 2 (с, d) и 3 (е, f). На всех графиках на верхней оси абсцисс номерами отмечены отдельные моменты времени, соответствующие различным этапам фаз силового отклика. Фаза 2 силового отклика соответствует моментам времени с номерами 2-4, фаза 3 – моментам 4-6, фаза 4 – моментам 6-8. В каждом случае первый номер – начало фазы, второй промежуточный момент, третий – окончание фазы. Как видно из рис. 2, а,b, в модели 1 при ступенчатом растяжении и сокращении форма силового отклика ( $P$ ) в фазах 2 и 3 обусловлены главным образом изменением компоненты  $P_3$ . Её быстрые изменения в этих фазах модулированы медленными изменениями компоненты  $P_2$ . Амплитуда компоненты  $P_4$  на порядок меньше  $P_3$ . В фазе 4 изменения силы обусловлены медленными изменениями компоненты  $P_2$ .

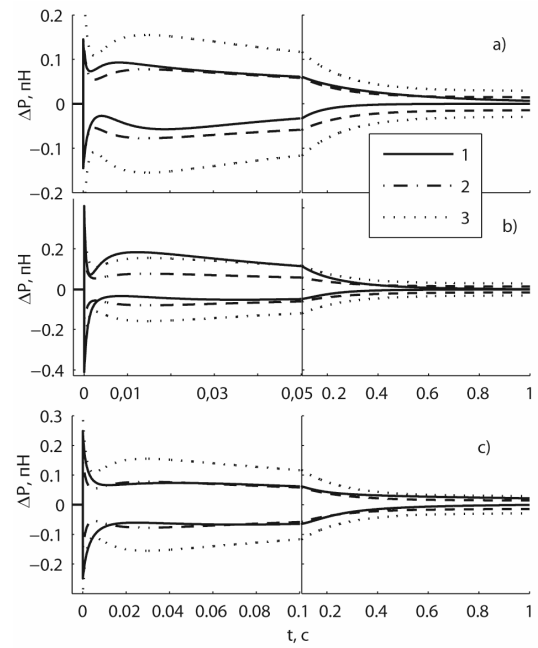


Рис. 1

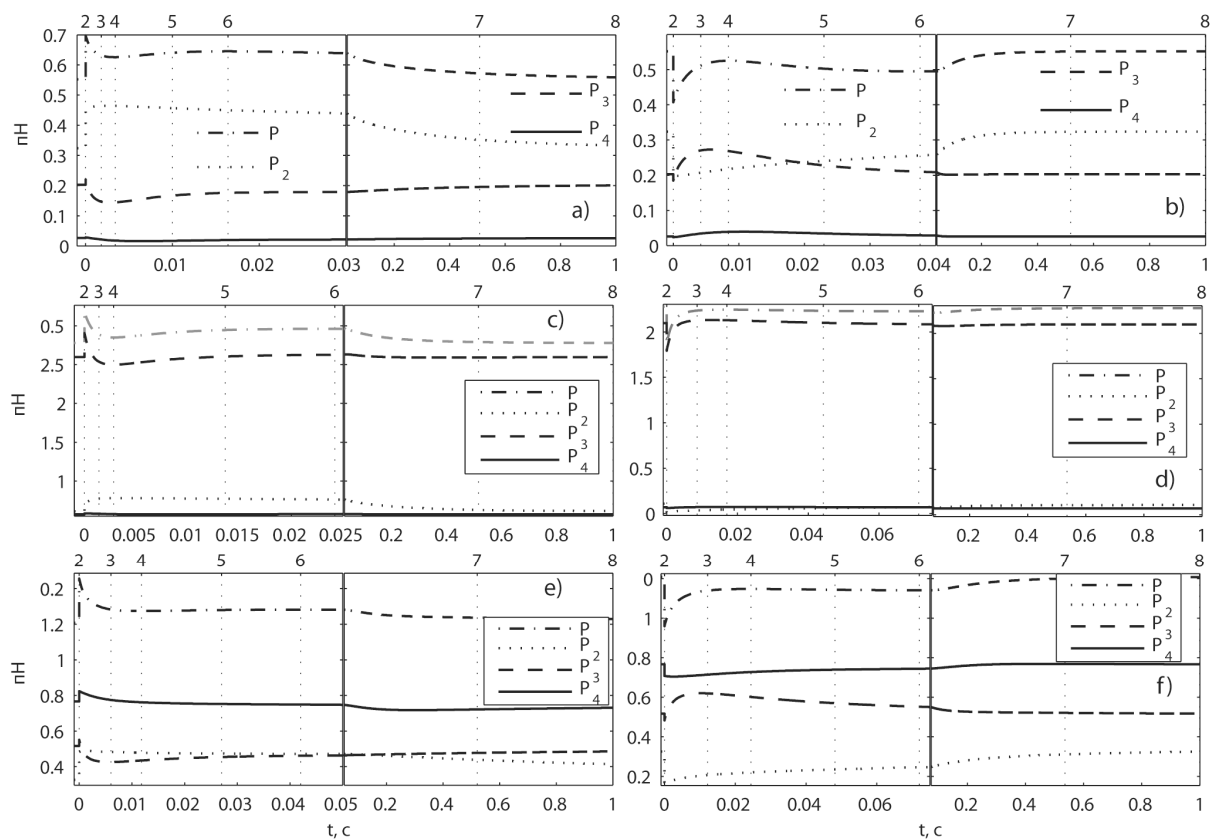


Рис. 2

В модели 2 закономерности аналогичны (рис. 2, с, d), однако амплитуда компоненты  $P_2$  здесь приблизительно на порядок меньше  $P_3$ , соответственно изменения  $P$  в фазах 2 и 3 практически обу-

словлены только изменениями  $P_3$ .

В модели 3 ситуация меняется (рис. 2, е, f): значительная доля ПМ находится в сильносвязанном состоянии 4, наибольший вклад в  $P$  дает компонента  $P_4$ . В фазе 2, при растяжении, изменения  $P$  обусловлены изменениями компонент  $P_3$  и  $P_4$ ; при сокращении, аналогично предыдущим моделям, только изменениям  $P_3$ . Рост силы в фазе 3 при растяжении связан с ростом  $P_3$ , но модулируемым  $P_4$ ; аналогично при сокращении, но с противоположным знаком. В фазе 4 восстановление силы связано с изменениями  $P_2$ , однако теперь эти изменения значительно модулируются изменениями  $P_3$  и  $P_4$ .

Рассмотренные выше, закономерности изменения компонент силы  $P_i$ , в различных фазах силового отклика, обусловлены изменениями распределений заселенностей соответствующих состояний ( $C_i(\Delta, t)$ ), а так же химических потоков ( $J_{mn}(\Delta, t)$ ). Ступенчатое изменение длины полусаркомера будет приводить к смещению стационарных изометрических распределений  $C_i(\Delta, t)$  вдоль  $\Delta$ . Распределения, не меняя формы, смещаются вправо (растяжение) или влево (сокращение) на 1 нм. Новые неравновесные распределения постепенно возвращаются к исходной изометрической форме, в процессе этого возвращения сила постепенно также восстанавливается до изометрической. Благодаря отличию констант скоростей между различными этапами механохимического цикла, а также благодаря их зависимости от деформации ПМ, распределения различных фракций ПМ, а также различные части одного и того же распределения возвращаются к исходной форме с различной скоростью. Далее рассмотрим эти изменения подробнее.

**Модель 1, фаза 2.** В модели 1 после ступенчатого растяжения происходит резкое изменение величины потоков  $J_{12}$  и  $J_{23}$  по сравнению с изометрическим уровнем (рис. 3, а). В фазе 2 поток  $J_{12}$  возрастает,

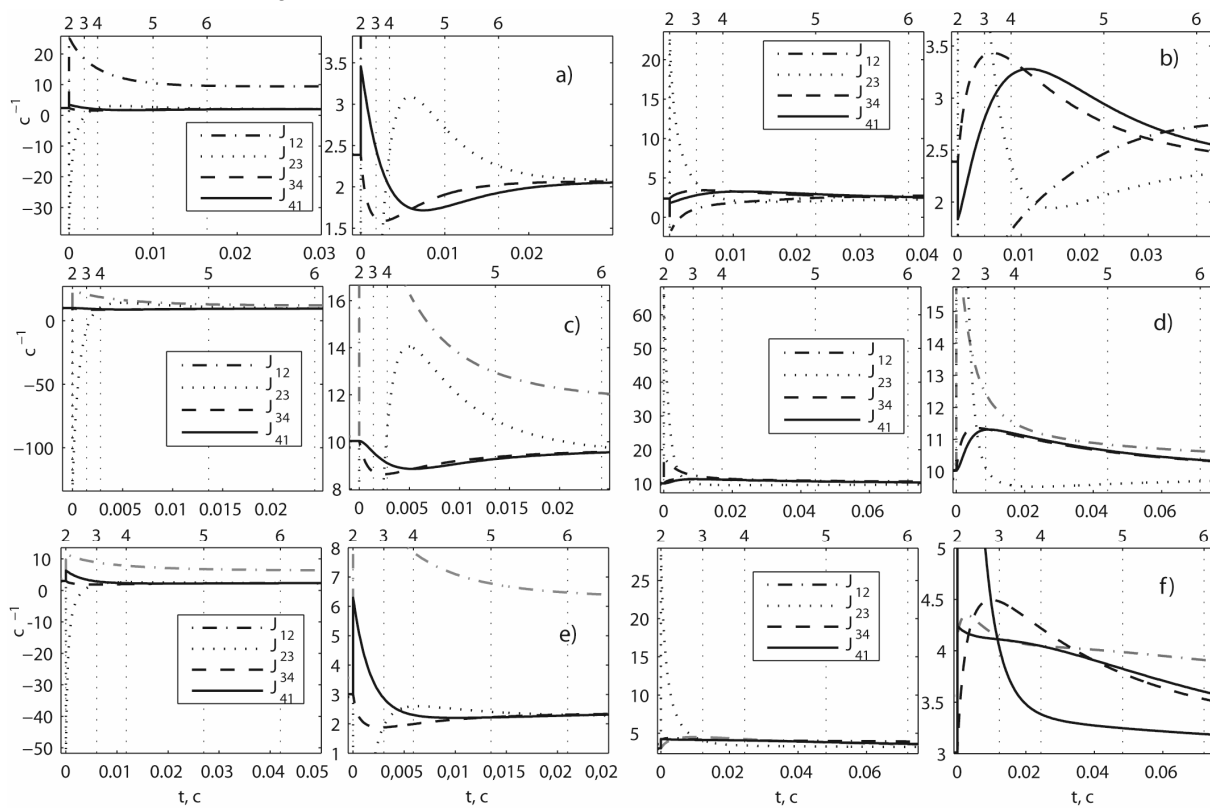


Рис. 3. Зависимость потоков ( $J_{mn}$ ) от времени, при ступенчатом растяжении (a,c,e) и сокращении (b,d,f) полусаркомера, в моделях 1 (a,b), 2 (c,d) и 3 (e,f)

тает, а  $J_{23}$  уменьшается и становится отрицательным, причем  $J_{23}$ , сразу после растяжения уменьшается в большей степени, чем возрастает  $J_{12}$ . Увеличение потока  $J_{12} = j_{12} - j_{21}$  связано с уменьшением  $j_{21}$ , а отрицательность  $J_{23} = j_{23} - j_{32}$  означает резкое увеличение оттока  $3 \rightarrow 2$  сильносвязанных ПМ. Поток  $J_{12}$  возрастает за счет уменьшения количества переходов  $2 \rightarrow 1$  в области  $\Delta \approx 0 - 1$  нм (деформация ПМ в состоянии 2 будет  $\xi_2 = \Delta$ ) (рис. 4, а,  $J_{12}(\Delta, t)$ ), поскольку после ступенчатого растяжения заселенность  $C_2(\Delta, t)$  в этой области становится равной нулю (рис. 4, а).

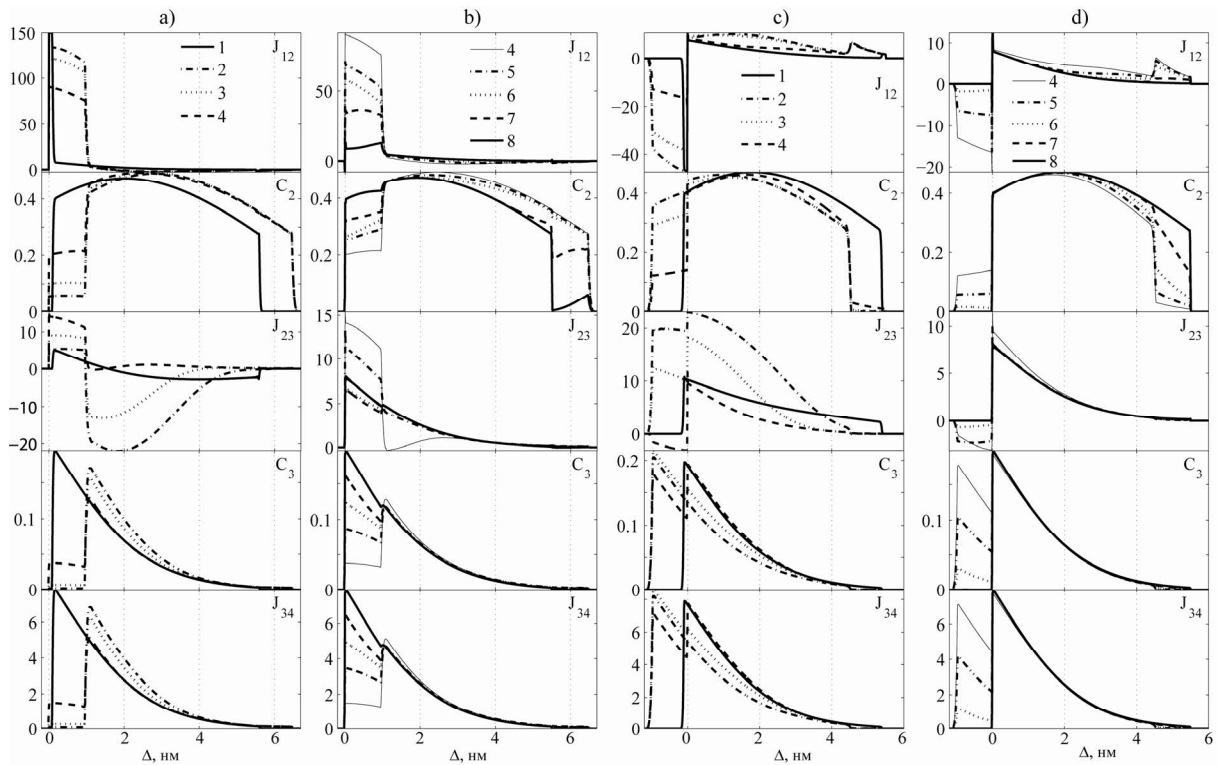


Рис. 4. Мгновенные распределения заселенностей  $C_i(\Delta, t)$  и потоков  $J_{km}(\Delta, t)$  на различных этапах ступенчатого изменения длины полусаркомера в модели 1. Графики в столбцах а и б соответствуют растяжению, в столбцах с и д сокращению полусаркомера. Кривые 1-8 соответствуют различным этапам переходного процесса. Изометрический режим кривые 1; фаза 2 кривые 2-4; фаза 3 – кривые 4-6; фаза 4 – кривые 6-8. В каждом случае первый номер – начало фазы, второй – промежуточный момент, третий – окончание фазы. Единицы измерения потоков  $c^{-1}$ .

Уменьшение потока  $J_{23}$  связано с увеличением заселенности  $C_3(\Delta, t)$  в области  $\Delta \approx 1-4$  нм ( $\xi_3 = \Delta + d_2 = \Delta + 10$  нм) в результате смещения сюда изометрического распределения (рис. 4, а). Увеличение  $C_3$  в этой области ведет к росту обратного потока  $j_{32}$  (рис. 4, а). Именно быстрый отток  $j_{32}$  приводит к резкому падению силы в фазе 2.

При сокращении силовой отклик является зеркальным отражением такового при ступенчатом растяжении, молекулярные события, лежащие в основе этого отклика, также являются зеркальным отражением таковых при растяжении. В начале фазы 2 поток  $J_{12}$  резко уменьшается, а  $J_{23}$  резко возрастает (рис. 3, б), так же, как и в случае растяжения, это связано с изменениями правого края распределения  $C_2$  и левого края распределения  $C_3$  соответственно (рис. 4, с). Однако теперь изометрические распределения смещаются на 1 нм влево, что ведет к увеличению заселенности  $C_2$  в области  $\Delta \approx -1 - 0$  нм и уменьшению заселенности  $C_3$  в области  $\Delta \approx 0 - 4$  нм, что соответственно ведет к увеличению  $j_{21}$  ( $J_{12} < 0$ ) и уменьшению  $j_{32}$  ( $J_{23}$  возрастает).

**Модель 1, фаза 3.** В модели 1, при растяжении, в конце фазы 2 поток  $J_{23}$  доходит до своего изометрического уровня (рис. 3, а). Поток  $J_{12}$  восстанавливается медленнее, в конце фазы 2 и в фазе 3 он продолжает быть выше изометрического значения (рис. 3, а). В фазе 3 поток  $J_{23}$  продолжает расти, становясь выше изометрического уровня. Последнее связано с восстановлением распределения  $C_3$  в области  $\Delta \approx 0-1$  нм (рис. 4, б). К началу фазы 3, поток  $J_{12}$  частично восстанавливает распределение  $C_2$ , в этой области  $\Delta$ , что в свою очередь приводит к возникновению в этой области положительного потока  $J_{23}$ . Т.о. в фазе 3 ПМ поступают в сильносвязанное состояние 3 более интенсивно (переходы 2→3), чем в изометрическом режиме, это обуславливает рост силы  $P_3$ . Необходимо заметить, что процесс восстановления левого края распределения  $C_3$  происходит и в первой фазе, однако этот более медленный процесс становится заметен, когда остальная часть распределения принимает изометрическую форму.

При сокращении наблюдается зеркальная картина событий. Падение силы – результат увеличения числа переходов 3→2 и 3→4 в области  $\Delta \approx -1-0$ , обусловленное увеличением заселенности  $C_3$  в этой об-

ласти в результате механического смещения, причем преобладают переходы 3→4 (рис. 4, d). Сами по себе переходы 3→4 не могут привести к понижению силы, так как ПМ в состояниях 3 и 4 генерируют одинаковую силу, за переходами 3→4 должны следовать быстрые переходы 4→1. Поток  $J_{41}$ , повторяет по форме  $J_{23}$  и несколько выше него.

**Модель 1, фаза 4.** При растяжении медленное падение силы в фазе 4 обусловлено медленными отрывами ПМ из слабосвязанного состояния в области  $\Delta \approx 4-6.5$  нм (правый край распределения  $C_2$ ); в этой области поток  $J_{12}$  отрицателен, так как после растяжения заселенность этой области увеличивается, что увеличивает поток  $j_{21}$ . Параллельно с восстановлением правого края  $C_2$  идет восстановление и левого края, однако наибольший вклад в силу дают ПМ правого края (рис. 4, b).

При сокращении, наоборот, медленный рост силы обусловлен снижением заселенности  $C_2$  в области  $\Delta \approx 3-5.5$  нм, поток  $J_{12}$  превышает изометрический уровень (рис. 4, d).

**Модель 2.** В модели 2 ситуация аналогична модели 1 (рис. 3, c-d, рис. 5), однако меняются области деформаций распределений заселенности, восстановление в которых формирует особенности динамики силового отклика (рис. 5). В фазе 2 при растяжении восстанавливается правый край  $C_3$ ,  $\Delta \approx 0-4$  нм;

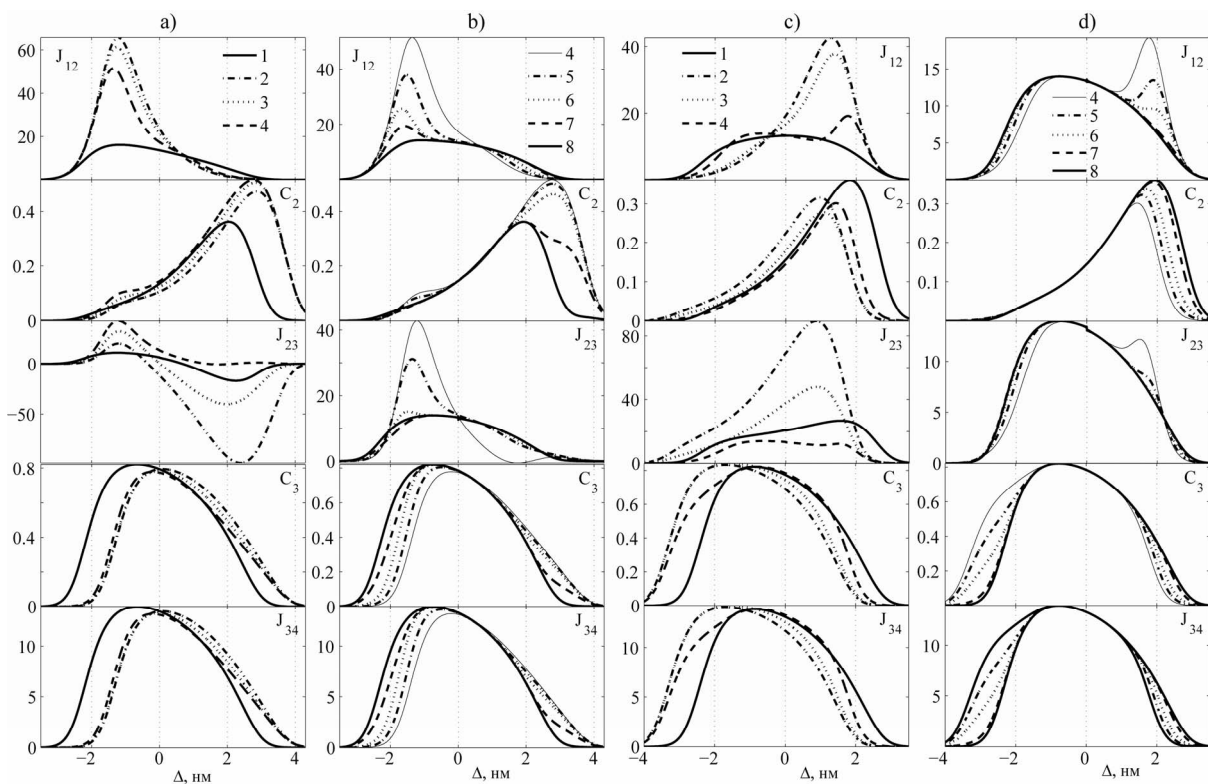


Рис. 5. Мгновенные распределения заселенностей  $C_i(\Delta, t)$  связанных ПМ, а так же потоков  $J_{km}(\Delta, t)$  на различных этапах ступенчатого изменения длины полусаркомера в модели 2

при сокращении  $\Delta \approx -1-3$  нм. В фазе 3 при растяжении восстанавливается левый край  $C_3$ ,  $\Delta \approx -3-0$  нм; при сокращении  $\Delta \approx -4-2$  нм. В фазе 4 восстанавливается правый край  $C_2$ ,  $\Delta \approx 2-4$  нм; при сокращении  $\Delta \approx 1-3$  нм.

**Модель 3.** В модели 3 сохраняются закономерности предыдущих моделей, однако дополнительно на динамику развития силы полусаркомера влияет компонента  $P_4$ . Анализ распределений заселенностей и потоков (рис. 3, e-f, рис. 6) дает следующую картину. Падение силы в фазе 2 при растяжении определяется уменьшением заселенности  $C_3$  в области  $\Delta \approx -1-3$  нм (правый край распределения), благодаря уменьшению  $J_{23} < 0$  (увеличение  $j_{32}$ ), а также  $C_4$  в области  $\Delta \approx 2.8-4$  нм (правый край), благодаря увеличению  $J_{41}$ . Увеличение потоков происходит вследствие роста заселенности в этих областях. Рост силы в фазе 2 при сокращении: увеличение  $C_3$  в области  $\Delta \approx -2-2$  нм, благодаря росту  $J_{23}$  ( $j_{23}$  преобладает над упавшим  $j_{32}$ ), из-за уменьшения заселенности в этой области.

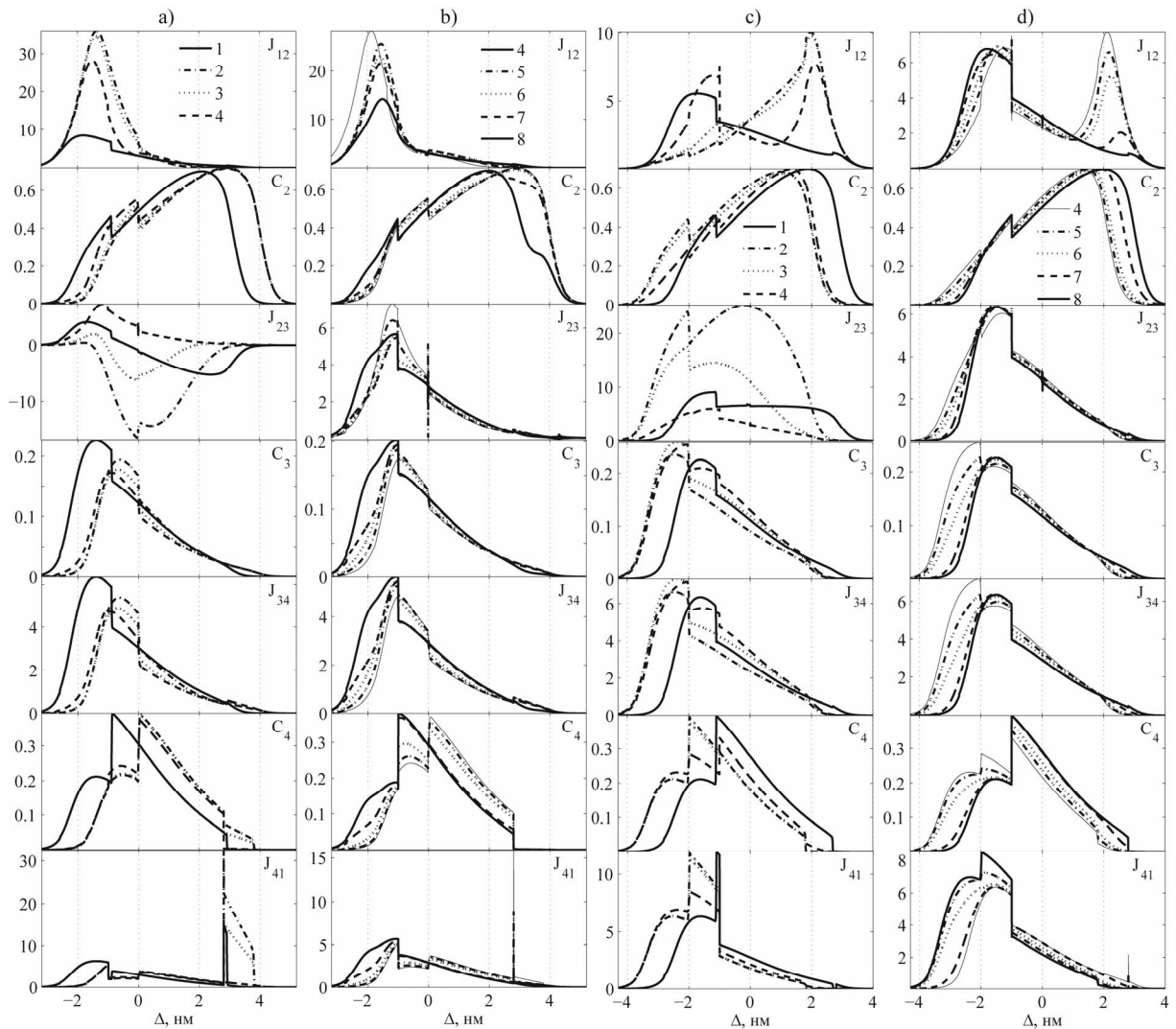


Рис. 6. Мгновенные распределения заселенностей  $C_i(\Delta, t)$  связанных ПМ, а так же потоков  $J_{km}(\Delta, t)$  на различных этапах ступенчатого изменения длины полусаркомера в модели 3

Рост силы в фазе 3 при растяжении: рост  $C_3$  в области  $\Delta \approx -3 - -1$  нм (левый край) из-за уменьшения оттока ПМ  $J_{34}$ , а также благодаря частичному увеличению притока  $J_{23}$ . Изменение потоков – результат уменьшения заселенности в этой области. Падение силы при сокращении: уменьшение  $C_3$  при  $\Delta \approx -4 - -2$  нм (левый край) из-за возросшего оттока  $J_{34}$  (из-за увеличения заселенности в этой области).

Падение силы в фазе 4 при растяжении: медленное уменьшение  $C_2$  при  $\Delta \approx 2.5 - 5$  (правый край) из-за уменьшения  $J_{12}$  и увеличения  $J_{23}$ . Рост силы при сокращении: рост  $C_2$  при  $\Delta \approx 2 - 3.5$  (правый край) из-за увеличения  $J_{12}$  и уменьшения  $J_{23}$ .

**Обсуждение результатов.** Представленные в работе модели, по крайней мере, качественно, достаточно хорошо воспроизводят экспериментальные результаты (рис. 1). Однако целью работы было не получение точных количественных аппроксимаций, а рассмотрение различных вариантов принципиально возможных, механизмов силового отклика мышцы на ступенчатое растяжение в пространственно распределенной модели и сравнение таковых с имеющимися кинетическими моделями. Модели 1, 2 и 3 показывают примеры двух различных механизмов силового отклика при ступенчатом изменении длины.

В моделях 1 и 2 силовой отклик связан с быстрым и средним по скорости восстановлением распределения  $C_3$ , а также медленным восстановлением распределения  $C_2$ . Фазы 2 и 3 связаны с более быстрым восстановлением распределения  $C_3$ , тогда как фаза 4 с медленным восстановлением распределения  $C_2$ . Наличие фазы 2 в силовом отклике моделей 1 и 2 связано с быстрыми переходами между состояниями ПМ 2 и 3 (растяжение  $3 \rightarrow 2$ , сокращение  $2 \rightarrow 3$ ) в области больших деформаций  $\xi_3$  (правый

край распределения  $C_3$ ). При ступенчатом растяжении ПМ приобретают дополнительную деформацию, которая обращает их рабочий ход. Переходы этих перерастянутых ПМ в слабосвязанное состояние ведет к резкому падению силы. При сокращении переходы  $2 \rightarrow 3$ , сопровождающиеся совершением рабочего хода, восстанавливают заселенность ПМ с большими деформациями, резко увеличивая силу полусаркомера. Фаза 3 связана со средним по скорости восстановлением левого края распределения  $C_3$ , т.е. заселенности ПМ в состоянии 3 с меньшей деформацией, в результате переходов между состояниями 2 и 3, а также 3 и 4 (растяжение  $2 \rightarrow 3$  и  $4 \rightarrow 3$ , сокращение  $3 \rightarrow 2$  и  $3 \rightarrow 4 \rightarrow 1$ ). После растяжения заселенность таких ПМ уменьшается, при сокращении увеличивается. Соответственно восстановление их заселенности до изометрического уровня будет приводить к росту и падению силы. Фаза 4 – это медленное восстановление правого края распределения  $C_2$  в результате переходов между состояниями 1 и 2 (при растяжении происходят отрывы ПМ, при сокращении – связывание новых). Состояние 4 моделях 1 и 2 заселено незначительно и не оказывает влияния на динамику силового отклика.

В модели 3 ситуация меняется: здесь значительную роль начинает играть состояние 4, благодаря тому, что увеличивается его заселенность. При ступенчатом растяжении, в отличие от моделей 1 и 2, быстрое снижение силы в фазе 2 определяется быстрым уменьшением двух компонент:  $P_3$  и  $P_4$ . Уменьшение  $P_3$ , аналогично моделям 1 и 2 связано с переходами  $3 \rightarrow 2$  из силогенерирующего состояния 3. В то же время, резкое уменьшение силы компоненты  $P_4$  связано с тем, что в данной модели при увеличении деформации ПМ в сильносвязанном состоянии 4 резко возрастает скорость их отрыва (1). Такой механизм аналогичен механизму, предложенному в работе [12]. Однако, в отличие от [12], этот механизм не симметричен, при сокращении силовой отклик в фазе 2 определяется только увеличением заселенности состояния 3 через переходы  $2 \rightarrow 3$ . В работе [12] предполагается, что константа  $k_{41}$  уменьшается при уменьшении деформации ПМ. Однако в модели 3 уменьшение константы  $k_{41}$  при уменьшении деформаций ПМ не приводит к нужному эффекту, поскольку константа  $k_{41}$  при  $\Delta = 0$  нм уже имеет достаточно малое значение. Увеличение же значения  $k_{41}$  в области  $\Delta = 0$  нм в модели 3 будет приводить к уменьшению заселенности состояния 4, поскольку в отличие от [12], предполагается, что обратная константа  $k_{14}$  равна нулю. В [12] обратная константа перехода  $k_{14}$  не равна нулю и сравнима с прямой константой  $k_{41}$ , однако интерпретация таких обратных переходов  $4 \rightarrow 1$ , в терминах пространственно распределенной модели, затруднительна. Предполагается, что генерация силы в силогенерирующем состоянии осуществляется растянутым эластичным элементом ПМ, который приобретает деформацию на начальных этапах механохимического цикла, благодаря внутренним конформационным изменениям в ПМ. Эти конформационные изменения определенным образом сопряжены с процессом отрыва продуктов гидролиза от молекулы миозина. После отрыва такого ПМ запасенная в его эластичном элементе потенциальная энергия перейдет в тепловую. Для связывания в обратном направлении ПМ должен получить эту энергию обратно, энергии тепловых колебаний для такой деформации ПМ не достаточно. Возможно, ПМ будет связываться с другим связывающим центром на актине, расположенным от него ближе того, от которого он оторвался, однако такое связанное состояние не будет создавать такой же силы (оно будет аналогично слабосвязанному состоянию 2). Такие обратные переходы будут заселять области с малой деформацией. Кроме того, уменьшение констант скоростей прямых реакций, предполагаемое в механизме [12], с уменьшением деформации ПМ, противоречит некоторым математическим (в том числе классической модели Хаксли [13]) и структурным моделям [14], а также экспериментальным данным [15, 16], в которых, в частности для константы скорости отрыва АДФ ( $k_{34}$ ), предполагается, что константа скорости увеличивается с уменьшением деформации ПМ. Увеличением константы скорости  $k_{34}$  с уменьшением деформации, например, объясняют высокую КПД мышцы, зависимость сила-скорость, эффект Фенна [17].

**Выводы.** В пространственно распределенной модели получены силовые отклики полусаркомера на ступенчатое изменение его длины, результаты модели близки к экспериментальным. Аналогично экспериментальным, отклики имеют три фазы. Фаза 2 связана с этапом совершения ПМ его рабочего хода (модели 1, 2 и 3), а так же этапом отрыва ПМ в конце механохимического цикла (модель 3). Последний механизм не симметричен, и участвует в формировании фазы 2 только при ступенчатом растяжении. Так же реализация подобного механизма в пространственно распределенной модели имеет определенные трудности. Фаза 3 связана с переходами между слабосвязанными ПМ и сильносвязанными, а так же с этапом отрыва АДФ. Фаза 4 связана с медленным восстановлением заселенности фракции слабосвязанных ПМ.

## РЕЗЮМЕ

Важливими динамічними характеристиками м'яза є його перехідні характеристики. Інтерпретація цих характеристик дозволяє пролити світло на механізм роботи м'яза на молекулярному рівні. Існуючі механізми не однознач-



ні. На основі запропонованої раніше просторово розподіленої моделі, в роботі моделюється силовий відгук полусаркомера на ступеневу зміну його довжини з малою амплітудою. Розглядається ряд альтернативних молекулярних механізмів, що лежать в основі силового відгуку. Обговорюється їх зв'язок з наявними експериментальними даними, а також існуючими теоретичними механізмами і моделями

*Ключові слова:* модель; м'яз; перехідна характеристика; ступеневу зміна довжини; молекулярний механізм

## SUMMARY

An important dynamical characteristic of muscle is its transient response. The interpretation of these characteristics can shed light on the molecular mechanism of the muscle contraction. The existing mechanisms are not clear. Based on previously proposed spatially distributed model, in this paper, we simulated the transient response of halfsarcomere to a step change in length. We consider a number of alternative mechanisms, discuss their relationship with the available experimental data, as well as existing theoretical mechanisms and models.

*Keywords:* model; muscle; transient response; step length change; molecular mechanism

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Huxley A.F. Mechanical properties of the cross-bridges of frog striated muscle / A.F. Huxley, R.M. Simmons // J. Physiol. – 1971. – Vol. 218, No 1. – P. 59P-60P.
2. Ford L.E. Tension responses to sudden length change in stimulated frog muscle fibres near slack length / L.E. Ford, A.F. Huxley, R.M. Simmons // J Physiol. – 1977. – Vol. 269, No 2. – P. 441-515.
3. Heintz P. Tension responses to quick length changes of glycerinated skeletal muscle fibres from the frog and tortoise / P. Heintz, H.J. Kuhn, J.C. Ruegg // J Physiol. – 1974. – Vol. 237, No 2. – P. 243-58.
4. Kawai M. Sinusoidal analysis: a high resolution method for correlating biochemical reactions with physiological processes in activated skeletal muscles of rabbit, frog and crayfish / M. Kawai, P.W. Brandt // J Muscle Res Cell Motil. – 1980. – Vol. 1, No 3. – P. 279-303.
5. Kawai M. Role of MgATP and MgADP in the cross-bridge kinetics in chemically skinned rabbit psoas fibers. Study of a fast exponential process (C) / M. Kawai, H.R. Halvorson // Biophys J. – 1989. – Vol. 55, No 4. – P. 595-603.
6. Kawai M. Two step mechanism of phosphate release and the mechanism of force generation in chemically skinned fibers of rabbit psoas muscle / M. Kawai, H.R. Halvorson // Biophys J. – 1991. – Vol. 59, No 2. – P. 329-42.
7. Kawai M. Cross-bridge scheme and force per cross-bridge state in skinned rabbit psoas muscle fibers / M. Kawai, Y. Zhao // Biophys J. – 1993. – Vol. 65, No 2. – P. 638-51.
8. Davis J.S. Force generation and temperature-jump and length-jump tension transients in muscle fibers / J.S. Davis, M.E. Rodgers // Biophys J. – 1995. – Vol. 68, No 5. – P. 2032-40.
9. Force generation examined by laser temperature-jumps in shortening and lengthening mammalian (rabbit psoas) muscle fibres / K.W. Ranatunga, M.E. Coupland, G.J. Pinniger et al. // J Physiol. – 2007. – Vol. 585, Pt 1. – P. 263-77.
10. Bershtitsky S.Y. Tension responses to joule temperature jump in skinned rabbit muscle fibres / S.Y. Bershtitsky, A.K. Tsaturyan // J Physiol. – 1992. – Vol. 447. – P. 425-48.
11. Мищенко А.М. Моделирование частотных характеристик мышцы с использованием непрерывной пространственно распределенной модели / А.М. Мищенко, С.В. Беспалова // Проблемы экологии и охраны природы техногенного региона. – 2012. – № 1. – С. 38-46.
12. M. Kawai Force transients and minimum cross-bridge models in muscular contraction / M. Kawai, H.R. Halvorson // J. Muscle Res Cell Motil. – 2007. – Vol. 28, No 7-8. – P. 371-95.
13. Huxley A.F. Muscle structure and theories of contraction / A.F. Huxley // Prog Biophys Biophys Chem. – 1957. – Vol. 7. – P. 255-318.
14. Smith D.A. Strain-dependent cross-bridge cycle for muscle / D.A. Smith, M.A. Geeves // Biophys J. – 1995. – Vol. 69, No 2. – P. 524-37.
15. Siemankowski R.F. ADP dissociation from actomyosin subfragment 1 is sufficiently slow to limit the unloaded shortening velocity in vertebrate muscle / R.F. Siemankowski, M.O. Wiseman, H.D. White // Proc Natl Acad Sci USA. – 1985. – Vol. 82, No 3. – P. 658-662.
16. Load-dependent kinetics of force production by smooth muscle myosin measured with optical tweezers / C. Veigel, J.E. Molloy, S. Schmitzi et al. // Nat Cell Biol. – 2003. – Vol. 5, No 11. – P. 980-985.
17. Nyitrai M. Adenosine diphosphate and strain sensitivity in myosin motors / M. Nyitrai, M.A. Geeves // Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. – 2004. – Vol. 359, No 1452. – P. 1867-1877.

*Поступила в редакцію 27.02.2012 г.*