

УДК 577.353

**СТАТИСТИЧНА МОДЕЛЬ СКОРОЧЕННЯ М'ЯЗОВОГО ВОЛОКНА, ЩО  
ВИКЛИКАНЕ КОЛЕКТИВНИМИ ЗБУДЖЕННЯМИ ЕКСИТОН-  
СОЛІТОННОГО ТИПУ  $\alpha$ -СПІРАЛЕЙ МОЛЕКУЛ МІОЗИНУ****А.М. Шут, Ю.І. Прилуцький, А.Д. Супрун***Київський національний університет імені Тараса Шевченка, вул.Володимирська, 64, м. Київ,  
Поступила в редакцію 17 октября 2008 г.**Принята 18 ноября 2008 г.*

Побудована модель, яка показує, що скорочення волокна скелетного м'язу може бути пояснене збудженням  $\alpha$ -спіральної ділянки молекул міозину. Згідно моделі, скорочення відбувається внаслідок колективних збуджень екситон-солітонного типу, які генеруються в  $\alpha$ -спіральної ділянці молекул міозину енергією гідролізу АТФ. Для розрахунку сили, яку виробляють окремі збуджені молекули міозину застосовані методи статистичної фізики. Сила, генерована усім саркомером, вважається сумою сил незалежних молекулярних моторів. В рамках моделі отримана залежність "сила, генерована м'язом – довжина волокна" для поодинокого скорочення, яка добре відтворює експериментальні результати. Модель дозволяє пояснити експериментальні факти, які не знаходять трактування в наявних моделях скорочення.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** модель скорочення скелетного м'язу, міозин, неелектронні збудження  $\alpha$ -спіралі, екситон, солітон.

Актуальною проблемою біофізики є з'ясування молекулярного механізму генерації сили при скороченні м'язового волокна та трансформації енергії гідролізу АТФ у механічну роботу. Загальноприйнятою серед більшості дослідників є модель "ковзання" товстого і тонкого філаментів [1], у якій генерація сили здійснюється конформацією (поворотом чи вигином) поперечного міозинового містка. Математичні моделі [1-3], які базуються на цьому механізмі, загалом добре описують процес скорочення, проте не можуть пояснити деякі експериментальні дані, що при цьому відбуваються, а саме: 1) потовщення міозинового філаменту [4]; 2) зменшення довжини міозинового філаменту [5]; 3) вкорочення А-смути саркомера [6]. Не зрозумілим залишається також молекулярний механізм процесу засвоєння енергії гідролізу АТФ та її перетворення у механічну роботу скорочення м'язу. Суттєвою є критика теорії мостикової генерації сили з позиції врахування реальних розмірів та структури саркомера [7].

**ПОСТАНОВКА ЗАДАЧІ ТА ОБГРУНТУВАННЯ МОДЕЛІ**

Пояснити вищенаведені експериментальні результати можливо, якщо припустити, що скорочення відбувається за рахунок генерації в  $\alpha$ -спіральної ділянці молекул міозину колективних збуджень коливного типу, що приводить до зміни її довжини і деформації.

Вперше коливні збудження  $\alpha$ -спіралі, яка розглядалась як квазіодновимірний кристал з трьох паралельних ланцюжків пептидних груп, досліджувались у роботі [8]. Молекулярна теорія м'язового скорочення на основі неелектронних збуджень розглянута Давидовим у роботах [9,10]. Аналізуючи збудження двох типів – екситони і солітони – автор робіт [9,10] робить висновок, що скорочення м'язу може викликати розповсюдження вздовж  $\alpha$ -спіралі солітона, оскільки екситони розсіюються на

фононах. Однак поки що не побудована модель, яка б пов'язувала відомі експериментальні результати по скороченню м'язового волокна з рухом солітона вздовж міозинового філаменту.

У роботі [11] побудована теорія неелектронних збуджень  $\alpha$ -спіралі, які поєднують у собі властивості солітону і екситону. З одного боку, врахована нелінійність взаємодії збудження з ґраткою квазіодновимірного кристалу як у випадку солітона. З іншого боку – не застосовується континуальне наближення, а збудження не є локалізованим, що робить його схожим на екситон. Саме збудження цього типу використовується для побудови моделі скорочення м'язового волокна. Залежність енергії збудження від хвильового числа  $k$  має вигляд [8,11]

$$E_c(k) = E^0 + 2\Pi - \frac{G}{3N_c} - 2\Lambda \cos(kR_0),$$

де  $E^0$  – включає енергію не збуджених пептидних груп та енергію їх взаємодії із збудженими,  $N_c$  – кількість пептидних груп, а  $G$ ,  $\Pi$ ,  $\Lambda$  характеризують деформаційну, диполь-дипольну та обмінну резонансну взаємодію між збудженими пептидними групами і залежать від  $R_0$  – кроку  $\alpha$ -спіралі. У довгохвильовому наближенні  $\cos(kR_0) \approx 1 - \frac{1}{2}R_0^2 k^2$  енергію збудження можна розглядати у наближенні ефективної маси

$$E_c(k) = E^0 + 2\Pi - \frac{G}{3N_c} - 2\Lambda + \frac{\hbar^2 k^2}{2m^*},$$

де ефективна маса визначається співвідношенням:  $m^* = \frac{\hbar^2}{2\Lambda R_0^2}$  і має зміст ефективної

маси колективного збудження екситон-солітонного типу  $\alpha$ -спіралі у стан Амід-I. Такі збудження  $\alpha$ -спіралі можна розглядати як квазічастинки у одновимірному кристалі і застосувати до них загальні підходи статистичної фізики.

## МОДЕЛЬ

Отже, модель базується на наступних положеннях. По-перше,  $\alpha$ -спіраль збуджується за рахунок енергії гідролізу АТФ, причому збудження має квантовий характер, оскільки  $\alpha$ -спіраль можна розглядати як одновимірний молекулярний кристал зі складною елементарною коміркою. По-друге, це збудження викликає деформаційний відгук  $\alpha$ -спіралі, а саме, зміну всіх її характеристик: кроку, радіусу та ефективного числа пептидних груп на виток спіралі. По-третє, враховуючи суттєву суперспіралізованість пептидних ланцюгів, скорочення  $\alpha$ -спіралі підсилуватиметься її додатковим самозакручуванням. По-четверте, за наявності зв'язку між головками міозинової молекули і актиновими філаментами, процеси зменшення довжини і деформації міозинового філаменту приводить до взаємного руху актинових і міозинових ниток, можливо з їх взаємим накручуванням одне на одне, і, очевидно, до скорочення саркомера.

Розглянемо міозиновий філамент, який складається з  $\sim 300$  скручених молекул міозину. Гідроліз однієї молекули АТФ збуджує одну молекулу міозину. Це збудження не може перейти на сусідні молекули, тому загальна сила, генерована всім саркомером, складається з суми сил одномолекулярних “моторів”, які можна розглядати як незалежні.

Оскільки збудження окремих молекули міозину є квазічастинками з різними значеннями імпульсів  $p_k = \alpha \hbar k$  (тут  $\alpha$  - безрозмірний множник, пов'язаний з ефективною масою квазічастинки рівнянням  $m^* = \frac{\alpha^2 \hbar^2}{2\Lambda R^2}$ ), то їх середні по ансамблю термодинамічні властивості, віднесені до одного збудження, визначаються статистичною сумою  $Z$ . Така сума береться по всім можливим станам, що визначаються значенням хвильового числа  $k$ . Тобто статистична сума, віднесена до одного колективного збудження молекули міозину, має такий вигляд

$$Z = \sum_k e^{-\frac{E(k)}{\Theta}}, \quad (1)$$

де енергія  $E(k)$  – визначається за формулою

$$E(k) = E_0 + \frac{p_k^2}{2m^*}, \quad (2)$$

$E_0$  – енергія збудження, яка не залежить від хвильового числа  $k$ ,  $\Theta \equiv \kappa_B T$  - абсолютна температура в енергетичних одиницях,  $\kappa_B$  – стала Больцмана,  $T$  - абсолютна температура.

Підставляючи (2) в (1), маємо:

$$Z = e^{-\frac{E_0}{\Theta}} \sum_k e^{-\frac{\alpha^2 \hbar^2 k^2}{2m^* \Theta}}. \quad (3)$$

Обчислимо статистичну суму (3). У континуальному наближенні по хвильовому числу  $k$  у виразі (3) можна перейти від підсумовування до інтегрування по області, де значення  $k$  мають реальний фізичний зміст:  $\frac{4\pi}{l_M} \leq |k| \leq \frac{\pi}{2a}$ , де  $l_M$  – довжина  $\alpha$ -спіральної ділянки міозинової молекули,  $a$  – крок  $\alpha$ -спіралі. Тоді:

$$Z = e^{-\frac{E_0}{\Theta}} \frac{l_M}{\pi} \int_{\frac{4\pi}{l_M}}^{\frac{\pi}{2a}} e^{-\frac{\alpha^2 \hbar^2 k^2}{2m^* \Theta}} dk \quad (4)$$

Далі покладемо:

$$\frac{\alpha^2 \hbar^2 k^2}{2m^* \Theta} = X^2. \quad (5)$$

В результаті маємо

$$Z = 4e^{-\frac{E_0}{\Theta}} \cdot \frac{\Phi(X_2) - \Phi(X_1)}{X_1}, \quad (6)$$

де

$$X_1 = \frac{4\pi\alpha\hbar}{l_M \sqrt{2m^* \Theta}} = \frac{l_0}{l_M}, \quad (7)$$

$$X_2 = \frac{\pi\alpha\hbar}{2a\sqrt{2m^*\Theta}} = \frac{l_0}{8a}, \quad (8)$$

$$\Phi(X) = \int_0^X e^{-t^2} dt. \quad (9)$$

Тут  $l_0 = \frac{4\pi\alpha\hbar}{\sqrt{2m^*\Theta}}$  - деякий параметр, який має розмірність довжини і може бути пропорційним довжині незбудженої  $\alpha$ -спіралі.

Оцінимо значення величини  $X_2$  та функції  $\Phi(X_2)$ , поклавши  $l_0 \sim 150$  нм (довжина незбудженої  $\alpha$ -спіралі молекули міозина) і  $a \sim 0,5$  нм (крок  $\alpha$ -спіралі):  $X_2 \sim 37,5$  і  $\Phi(37,5)$

$$\sim \Phi(\infty) = \frac{\sqrt{\pi}}{2} = 0,89.$$

Що стосується функції  $\Phi(X_1)$ , то її розкладемо в ряд Тейлора до другого неznикаючого члена включно, тобто:

$$\Phi(X_1) = X_1 - \frac{X_1^3}{3}. \quad (10)$$

Тоді статистична сума (3) дорівнює:

$$Z = 4e^{-\frac{E_0}{\Theta}} \frac{0,89 - X_1 + \frac{X_1^3}{3}}{X_1}, \quad (11)$$

або, враховуючи співвідношення (7),

$$Z = 4e^{-\frac{E_0}{\Theta}} \cdot \left\{ 0,89 \frac{l_M}{l_0} - 1 + \frac{1}{3} \left( \frac{l_0}{l_M} \right)^2 \right\}. \quad (12)$$

Далі, використовуючи статистичну суму (12), знайдемо вільну енергію збудженої  $\alpha$ -спіралі молекули міозину:

$$F = -\Theta \cdot \ln Z = E_0 - \Theta \cdot \ln 4 - \Theta \cdot \ln \left\{ 0,89 \frac{l_M}{l_0} - 1 + \frac{1}{3} \left( \frac{l_0}{l_M} \right)^2 \right\}. \quad (13)$$

Одномолекулярна сила скорочення  $f_M$  (вона є аналогом тиску для тривимірних статистичних систем) є функцією відносної довжини  $L_M \equiv \frac{l_M}{l_0}$   $\alpha$ -спіральної ділянки молекули міозина:

$$f_M(L_M) = -\frac{1}{l_0} \left( \frac{\partial F}{\partial L_M} \right)_T. \quad (14)$$

Знайшовши похідну, проводимо необхідні перетворення і приходимо до рівняння стану  $\alpha$ -спіралі у такому вигляді

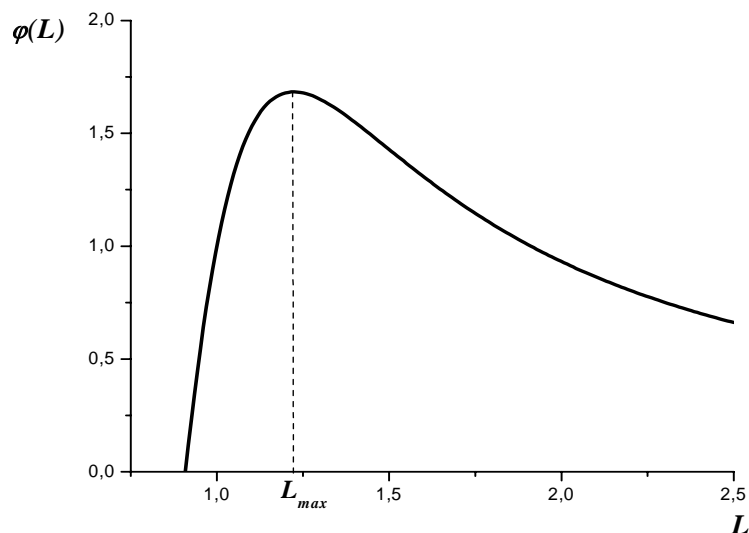
$$\frac{f_M(L_M)}{f_0} = \frac{1}{L_M} \cdot \frac{L_M^3 - 0,75}{L_M^3 - 1,13L_M^2 + 0,38}, \quad (15)$$

де

$$f_0 = \frac{\Theta}{l_0} = \frac{k_B T}{l_0} = \frac{\sqrt{2m^*(k_B T)^3}}{4\pi\alpha\hbar} \quad (16)$$

- стала, яка має розмірність сили.

На рис. 1 наведений графік залежності відносної сили  $\varphi_M(L_M) = \frac{f_M(L_M)}{f_0}$ , генерованої збудженим поліпептидом, від його відносної довжини.

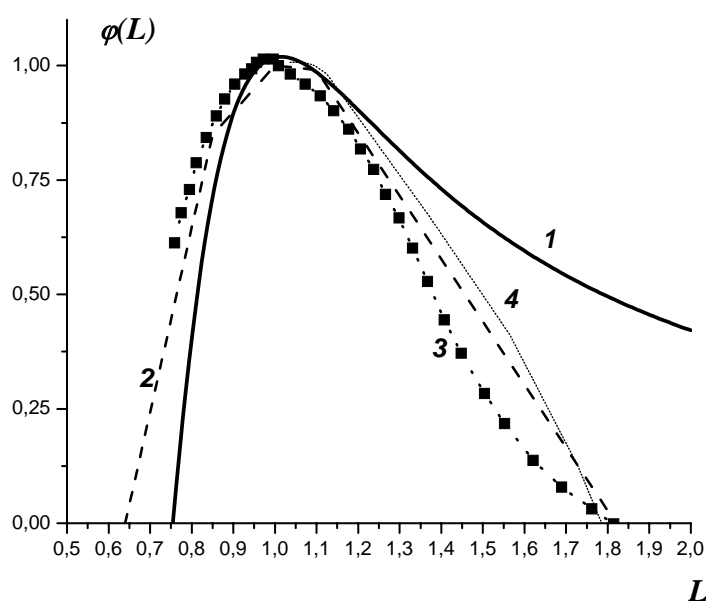


**Рис. 1.**  $(\varphi, L)$ - діаграма стану збудженого поліпептиду.

Сила, яка генерується усім саркомером, як було зазначено вище, є сумою сил окремих одномолекулярних “моторів”, які ми вважаємо незалежними. В цьому наближенні загальна сила скорочення всього волокна відрізняється від (15) лише масштабними множниками, які ми можемо знайти порівнявши залежність (15) з відомими експериментальними результатами дослідження поодинокого скорочення скелетного м'язу [12]. Виконавши необхідні перетворення щодо приведення залежності  $\varphi(L)$  ( $\varphi$  – відносна сила вже всього саркомеру,  $L$  – його відносна довжина) до спільного з експериментальними даними масштабу, отримаємо для відносної сили всього саркомеру

$$\varphi(L) = \frac{1}{2L} \cdot \frac{L^3 - 0,43}{L^3 - 0,94L^2 + 0,22}. \quad (17)$$

Графік цієї залежності у порівнянні з експериментальними кривими наведений на рис. 2. З рис. 2 видно, що теоретична крива за характером своєї поведінки якісно добре співпадає з експериментальними даними. Суттєва відмінність спостерігається лише за великих значень  $L$ , через те що при  $L \rightarrow \infty, \varphi(L) \rightarrow \frac{1}{L}$ . Це може бути пояснене наближеним відшукуванням статистичної суми. Але в цілому модель адекватно описує поодинокі скорочення скелетного м'язу. Крім того, застосування рівняння стану саркомеру (17) до ізотонічного скорочення волокна скелетного м'язу дозволяє описати його динаміку [13] та отримати рівняння Хілла, з'ясувавши фізичний зміст його коефіцієнтів [14].



**Рис. 2.** Діаграма стану саркомера: 1 – перерахована у новому масштабі теоретична крива, розрахована за формулою (17); 2, 3, 4 – експериментальні криві, взяті з роботи [12].

## ВИСНОВКИ

Отже, скорочення волокна скелетного м'язу може бути пов'язане зі збудженнями неелектронного типу  $\alpha$ -спіральної ділянки молекул міозину. Модель, побудована на основі цього механізму, добре описує загальновідомі експериментальні факти з поодиноким скороченням скелетного м'язу і може пояснити зменшення довжини міозинового філаменту при скороченні.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Huxley A.F., Hanson J.* Changes in the Cross-Striations of Muscle during Contraction and Stretch and their Structural Interpretation. // *Nature*. – 1954. – Vol. 173. – P. 973-976.
2. *Piazzesi G., Reconditi M., Linari M., Lucii L., Sun Y.-B., Narayanan T., Boesecke P., Lombardi V., Irving M.* Mechanism of force generation by myosin heads in skeletal muscle. // *Nature*. – 2002. – Vol. 415(6872). – P.659-662.

3. *T.A.J. Duke*. Molecular model of muscle contraction. // *Proc. Natl. Acad. USA*. – 1999. – Vol. 96. – P. 2770-2775.
4. *Pollack G.H.* Muscle and Molecules: Uncovering the Principles of Biological Motion. Seattle: Ebner and Sons, 1990.
5. *E. Brunello, P. Bianco, G. Piazzesi, M. Linari, M. Reconditi, P. Panine, T. Narayanan, W.I. Helsby, M. Irving, V. Lombardi*. Structural changes in the myosin filament and cross-bridges during active force development in single intact frog muscle fibres: stiffness and X-ray diffraction measurements. // *J. Physiol.* – 2006. – Vol. 577. – P. 971-984.
6. *Pollack G.H.* The cross-bridge theory. // *Physiol. Reviews*. – 1983. – Vol. 63. – P. 1049-1113.
7. *Мирошниченко Н.С., Шуба М.Ф.* Молекулярная организация сократительного аппарата и механика мышечного сокращения. // *Успехи физиол. наук*. – 1990. – Т. 21, № 3. – С. 3-19.
8. *Давыдов А.С., Супрун А.Д.* Конфигурационные изменения и оптические свойства альфа-спиральных белковых молекул // *Украинский физический журнал*. – 1974. – Т. 19, №1. - С. 44 – 50.
9. *Давыдов А.С.* Биология и квантовая механика: Монографія. – К., Наукова думка, 1979. – 296 с.
10. *Давыдов А.С.* Солитоны в квазиодномерных молекулярных структурах // *Успехи физических наук*. – 1982. – Т. 138, вып. 4(12). – С. 603-643.
11. *Фізика функціонування білків: Навч. посіб. / Супрун А.Д., Данилова В.М., Прилуцький Ю.І., Шут А.М.* – К.: Шлях, 2004, – 90 с.
12. *Бэгшоу К.* Мышечное сокращение / Пер. с англ. Н. Габеловой. – М.: Мир, 1985. – 128 с.
13. *A.D. Suprun, Yu.I. Prylutskyu, A.M. Shut, M.S. Miroshnichenko*. Towards a dynamical model of skeletal muscle // *Український фізичний журнал*. – 2003. - т. 48, № 7. – С. 704 – 707.
14. *Супрун А.Д., Шут А.М., Прилуцький Ю.І.* Моделирование ривняння Хілла для скорочення волокна скелетного м'яза // *Український фізичний журнал*. – 2007. – Т. 52, №10. - С. 998 – 1001.