УДК 577.353

© А. М. Мищенко, С. В. Беспалова

МОДЕЛИРОВАНИЕ ЧАСТОТНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК МЫШЦЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕПРЕРЫВНОЙ ПРОСТРАНСТВЕННО РАСПРЕДЕЛЕННОЙ МОДЕЛИ

Донецкий национальный университет; 83050, г. Донецк, ул. Щорса, 46
e-mail: artembio@mail.ru

Мищенко А. М., Беспалова С. В. **Моделирование частотных характеристик мышцы с использованием непрерывной пространственно распределенной модели.** – Важной характеристикой мышечного волокна являются его амплитудно-фазово частотные характеристики (АФЧХ). АФЧХ мышцы отражает эффективные переходные процессы силового отклика мышцы на изменение её длины, в основе которых в свою очередь лежат элементарные молекулярные механохимические события актомиозинового цикла. В работе предложена непрерывная пространственно распределенная модель саркомера, позволяющая симулировать его АФЧХ. Модель адекватно воспроизводит наблюдаемые экспериментально АФЧХ мышечных волокон скелетных мышц позвоночных. Рассматривается молекулярный механизм, лежащий в основе переходных экспоненциальных процессов.

Ключевые слова: мышца, модель, гармонический анализ, переходные характеристики.

Введение

Мышца – это сложная динамическая система. Важной характеристикой мышечного волокна как динамической системы является его АФЧХ. Эта характеристика специфична для мышц различных видов организмов, а также мышц различных типов. Для получения частотных характеристик длину мышцы изменяют по гармоническому закону с определенной амплитудой и частотой, при этом измеряют силу мышцы. Частотные характеристики – это зависимость от частоты разности фаз колебательного изменения длины мышцы и её силы, а также отношения амплитуд этих сигналов. Частотные характеристики мышцы показывают наличие нескольких переходных экспоненциальных процессов в силовом отклике мышцы на изменение её длины. В свою очередь эти процессы являются эффективными и отражают элементарные механохимические процессы, лежащие в основе работы мышцы на молекулярном уровне. Изучение зависимости АФЧХ от концентрации различных лигандов (АТФ, АДФ, Фн), участвующих в механохимическом цикле поперечных мостиков (ПМ), позволяет исследовать последовательность стадий этого цикла, их длительность, а также последовательность сопряжения механических и химических переходов [7, 9-11]. В экспериментальных работах [7, 9-11] АФЧХ мышцы математически описывается передаточной функцией, включающей три экспоненциальных процесса. Кинетический цикл, построенный на основе полученной АФЧХ и её зависимости от концентрации лигандов, включает, как минимум, шесть стадий [8, 11].

Молекулярная природа переходных процессов, выявляемых частотными характеристиками, является предметом дискуссий. Имеется ряд моделей, воспроизводящих частотные характеристики различных мышц. В работах [7, 9-11] используется точечная кинетическая модель. Однако при описании взаимодействия ПМ с актином в саркомере необходимо учитывать, что их взаимное расположение фиксировано определенным образом в пространстве, поэтому кинетическая модель для такого описания может служить лишь начальным приближением. Имеется ряд пространственно распределенных моделей, описывающих частотные характеристики мышцы [1, 4, 14, 15, 20-22], однако кинетические циклы, используемые в этих моделях, непосредственно не связанны с таковым, полученным в работах [8, 11] на основе экспериментальных АФЧХ. В данной работе построена пространственно распределенная модель, воспроизводящая АФЧХ для мышечного волокна скелетной мышцы кролика [8, 11]. Кинетический цикл, предполагаемый для ПМ в данной модели, отражает эффективный трехстадийный цикл, полученный на основании экспериментальных данных [8].

Модель строилась в рамках формализма, предложенного Хаксли [3], однако, в отличие от исходной модели Хаксли, механохимический цикл включает четыре стадии; также модель

позволяет учесть возможность связывания миозина не только с ближайшим правым связывающим центром на актине, но и с левым.

Модель

Модель, представленная в данной работе, основана на классической модели Хаксли [3]. В основе модели Хаксли лежит ряд предположений [3], которые остаются верными и для нашей модели, за исключением следующих: предполагается, что механохимический цикл ПМ включает четыре химических состояния: сводное, слабосвязанное и два сильносвязанных; рассматривается более общий случай, когда ПМ может связываться не только с ближайшим правым связывающим центром на актине, но и с ближайшим левым.

Кинетический цикл включает следующие стадии:

$$\underset{1}{M\cdot D\cdot P_i} \rightleftharpoons \underset{2}{AM\cdot D\cdot P_i} \rightleftharpoons \underset{3}{AM\cdot D} \rightleftharpoons \underset{4}{AM\cdot T} \rightarrow \underset{1'}{M\cdot D\cdot P_i} \qquad (1)$$

где A – актин, M – миозин, T – аденозинтрифосфат, D – аденозиндифосфат, P_i – неорганический фосфат. Состояние 1 – это свободное состояние миозина, состояния 2-4 – связанные. Состояние 2 – это слабосвязанное состояние миозина, 3,4 – сильносвязанные. ПМ генерирует активную силу только в сильносвязанных состояниях. Состояния актомиозинового комплекса, показанные на схеме (1), являются эффективными, каждое из них включает ряд дополнительных промежуточных состояний. Переход между состояниями i и j характеризуются константой скорости k_{ij}, в общем случае она является функцией взаимного расположения миозина и актина в пространстве.

Модель 1. Рассмотрим случай, когда ПМ способен связываться только с правым ближайшим связывающим центром. На рис. 1 схематично показан один ПМ и один связывающий центр на актине. Основание ПМ закреплено на толстом филаменте в точке с координатой x. ПМ имеет эластичный элемент с жесткостью k_{cb} (предположительно, он локализован в субфрагменте-2; на рис. 1 эластичный элемент показан в виде пружинки). Связывающий центр на тонком филаменте имеет координату y. ПМ на толстом филаменте и связывающие центры на тонком расположены с периодом l_{cb} и l_{bs} соответственно. Расстояние между ПМ и связывающим центром определим как $\Delta = x - y$ для свободного ПМ; значения Δ лежат в интервале $[0; l_{bs}]$.

Если Δ не равно нулю, ПМ должен «дотянуться» до ближайшего связывающего центра, прежде чем он с ним свяжется. Для этого необходимо растянуть или сжать его эластичный элемент на соответствующую величину (такая деформация может быть результатом броуновского движения). Для связанных ПМ деформация эластичного элемента связана не только с изменениями Δ, она может возникать также благодаря наличию «внутренних» конформационных изменений, сопряженных с химическими изменениями. Химический переход из состояния i в состояние j может быть сопряжен с поворотом плеча рычага, его дистальный конец линейно смещается на некоторое расстояние d_j (шаг ПМ). Соответственно, после перехода $i \rightarrow j$ деформация эластичного элемента увеличится на d_j (рис. 1). Деформация ξ_i эластичного элемента ПМ, который взаимодействует с ближайшим к нему справа связывающим центром на актине, в различных химических состояниях определяется следующим образом:

$$\xi_i(\Delta) = \begin{cases} \Delta & i = 1 \\ \Delta + \sum_{k=1}^{i-1} d_k & i = 2,3,4 \end{cases}, \qquad (2)$$

где i – номер химического состояния ($i = 1$ соответствует свободному состоянию, $i = 2,3,4$ – связанным состояниям).

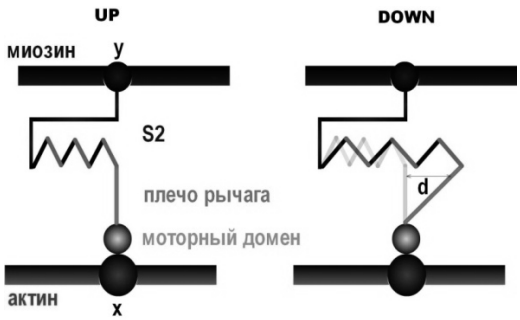

Рис. 1. Связанный ПМ до (конформация «UP») и после (конформация «DOWN») рабочего хода. Рабочий ход – результат поворота плеча рычага, дистальный конец которого смещается при этом на линейное расстояние d. Рабочий ход меняет деформацию эластичного элемента ПМ (субфрагмент-2, S2). Дальнейшие пояснения см. в тексте.

В предположении, что химические переходы могут происходить только между соседними химическими состояниями, изменение во времени и пространстве заселенностей каждого из связанных химических состояний, показанных на схеме (1), может быть описано следующей системой дифференциальных уравнений в частных производных:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial C_2}{\partial t} &= v\frac{\partial C_2}{\partial x} + k_{12}\left(\xi_1\right)C_1 + k_{32}\left(\xi_3\right)C_3 - \left[k_{21}\left(\xi_2\right) + k_{23}\left(\xi_2\right)\right]C_2 \\
\frac{\partial C_3}{\partial t} &= v\frac{\partial C_3}{\partial x} + k_{23}\left(\xi_2\right)C_2 + k_{43}\left(\xi_4\right)C_4 - \left[k_{32}\left(\xi_3\right) + k_{34}\left(\xi_3\right)\right]C_3 \\
\frac{\partial C_4}{\partial t} &= v\frac{\partial C_4}{\partial x} + k_{34}\left(\xi\ \right)C_3 + k_{14}\left(\xi_1\right)C_1 - \left[k_{43}\left(\xi_4\right) + k_{41}\left(\xi_4\right)\right]C_4
\end{aligned} \quad (3)$$

,

где $C_i\left(t,\Delta\right)$ – распределения заселенностей связных ПМ в i-м химическом состоянии; v – скорость перемещения актина (при сокращении саркомера $v<0$, при растяжении $v>0$); t – время. Система (3) интегрируется в области $\Delta\in[-h;h]$, её границы выбираются таким образом, чтобы на них заселенность практически была бы равна нулю.

Заселенность свободного состояния определяется как:

$$C_1\left(t,\Omega_m\right) = 1 - \sum_{i=2}^{4}\sum_{k=-k_{\max}}^{k_{\max}} C_i\left(t,\Omega_k\right), \quad m = -k_{\max}, -k_{\max}+1, \ldots, k_{\max} \quad (4)$$

где $\Omega_k \in \left[kl_{bs},\ \left(k+1\right)l_{bs}\right]$; предполагая, что h кратно l_{bs}, $k_{\max} = h/l_{bs}$.

Граничные условия для системы (3) имеют вид:

$$C_i\Big|_{x=-h} = 0, \quad C_i\Big|_{x=h} = 0, \quad i\in 2,3,4 \quad (5)$$

Общая заселенность i-го связанного химического состояния C_i, а также сила на ПМ P_i определяется следующим образом:

$$C_i(t) = \frac{1}{l_{bs}}\int_{-h}^{h} C_i\left(x,t\right)dx \quad (6)$$

$$P_i(t) = \frac{k_{cb}}{l_{bs}}\int_{-h}^{h} xC_i^l\left(x,t\right)dx \quad (7)$$

Модель 2. В более общем случае можно допустить также возможность связывания ПМ с ближайшим левым связывающим центром [2, 18, 19]. В этом случае поведение ПМ, связавшихся с правым и левым связывающими центрами, необходимо рассматривать отдельно, разделив ПМ на две соответствующие группы. Для свободных ПМ, кроме расстояния до правого связывающего центра Δ (которое переобозначим для рассматриваемого случая как Δ^r), введем также расстояние от ПМ до ближайшего левого

связывающего центра $\Delta^l = \Delta^r - h$ ($\Delta^l \in [-h, 0]$). Соответственно, деформации двух групп ПМ определим как:

$$\xi_i^S\left(\Delta^S\right) = \begin{cases} \Delta^S & i = 1 \\ \Delta^S + \sum_{k=1}^{i-1} d_k & i = 2,3,4 \end{cases}, \tag{8}$$

где $S = l, r$.

В системе (3) число уравнений удвоится:

$$\begin{aligned} \frac{\partial C_2^S}{\partial t} &= v\frac{\partial C_2^S}{\partial x} + k_{12}^S\left(\xi_1^S\right)C_1 + k_{32}^S\left(\xi_3^S\right)C_3^S - \left[k_{21}^S\left(\xi_2^S\right) + k_{23}^S\left(\xi_2^S\right)\right]C_2^S \quad S = r, l \\ \frac{\partial C_3^S}{\partial t} &= v\frac{\partial C_3^S}{\partial x} + k_{23}^S\left(\xi_2^S\right)C_2^S + k_{43}^S\left(\xi_4^S\right)C_4^S - \left[k_{32}^S\left(\xi_3^S\right) + k_{34}^S\left(\xi_3^S\right)\right]C_3^S \\ \frac{\partial C_4^S}{\partial t} &= v\frac{\partial C_4^S}{\partial x} + k_{34}^S\left(\xi^S\right)C_3^S + k_{14}^S\left(\xi_1^S\right)C_1 - \left[k_{43}^S\left(\xi_4^S\right) + k_{41}^S\left(\xi_4^S\right)\right]C_4^S \end{aligned}, \tag{9}$$

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

$$C_1\left(t, \Omega_m\right) = 1 - \sum_{i=2}^{4}\left[\sum_{k=-k_{\max}}^{-1} C_i^l\left(t, \Omega_k\right) + \sum_{k=0}^{k_{\max}} C_i^r\left(t, \Omega_k\right)\right], \quad m = -k_{\max}, -k_{\max}+1, \ldots, k_{\max} \tag{10}$$

где $\Omega_k \in \left[kl_{bs},\ (k+1)l_{bs}\right]$; предполагая, что h кратно l_{bs}, $k_{\max} = h / l_{bs}$.

Граничные условия для системы (9) имеют вид:

$$C_i^r\Big|_{x=0} = C_i^l\Big|_{x=0}, \quad C_i^l\Big|_{x=-h} = 0, \quad C_i^r\Big|_{x=h} = 0, \quad i \in 2,3,4 \tag{11}$$

Общая заселенность i-го связанного химического состояния C_i, а также сила на ПМ P_i определяется следующим образом:

$$C_i(t) = \frac{1}{l_{bs}}\left[\int_{-h}^{0} C_i^l\left(x,t\right)dx + \int_{0}^{h} C_i^r\left(x,t\right)dx\right] \tag{12}$$

$$P_i(t) = \frac{k_{cb}}{l_{bs}}\left[\int_{-h}^{0} xC_i^l\left(x,t\right)dx + \int_{0}^{h} xC_i^r\left(x,t\right)dx\right] \tag{13}$$

Состояние i на схеме (1) характеризуется свободной энергией:

$$G_i\left(\xi_i\right) = \frac{k_{cb}}{2}\xi_i^2 + G_i^0 \tag{14}$$

Константы скоростей прямых переходов выбирались следующим образом:

$$k_{12}\left(\xi_1\right) = \begin{cases} a_{12}^1 \exp\left(-\frac{a_{12}^2 k_{cb}}{RT}\xi_1^2\right), & \left|\xi_1\right| \le l_{bs} \\ 0, & \left|\xi_1\right| > l_{bs} \end{cases} \tag{15}$$

$$k_{ij}\left(\xi_i\right) = a_{ij}^1 \exp\left(-\frac{a_{ij}^2 k_{cb}}{RT}\xi_i\right), \ i = 2,3 \tag{16}$$

$$k_{41}\left(\xi_1\right) = \begin{cases} a_{41}^1 \exp\left(-\frac{a_{41}^2 k_{cb}}{RT}\xi_4\right), & \xi_4 \ge \sum_{k=1}^{3} d_k \\ a_{41}^1 \exp\left(-\frac{a_{41}^3 k_{cb}}{RT}\xi_4\right), & \xi_4 < \sum_{k=1}^{3} d_k \end{cases}, \tag{17}$$

где a_{ij}^{k} – константы, R – постоянная Больцмана, T – абсолютная температура.

Зная константу скорости прямого перехода k_{ij}, константу скорости обратного перехода определяем как:

$$k_{ji}\left(\xi_i\right)=k_{ij}\left(\xi_j\right)\exp\left[G_j\left(\xi_j\right)-G_i\left(\xi_i\right)\right] \tag{18}$$

Предполагается, что для модели 1, в (15) $\xi_1 \geq 0$. Однако, связанные ПМ могут попадать в область с $\Delta < 0$, благодаря изменениям длины саркомера внешней нагрузкой. Константа отрыва слабосвязанных ПМ, из области $\xi_2 < 0$, вычислялась согласно (18), где в качестве "прямой" константы скорости была взята $k_{12}\left(\xi_1 < 0\right)$.

Используя системы (3) и (9), можно проводить симуляции различных режимов работы саркомера. В случае изокинетического сокращения скорость $v = const$. В случае гармонического изменения длины саркомера с частотой f и амплитудой A_{hs} скорость равна:

$$v=-A_{hs}\,2\pi f\cos\left(t\,2\pi f\right) \tag{19}$$

Получаемые экспериментально частотные характеристики мышцы апроксимируются при помощи так называемого комплексного модуля [7]:

$$Y(if)=H+\frac{Aif}{a+if}-\frac{Bif}{b+if}+\frac{Cif}{c+if}, \tag{20}$$

где Y – комплексный модуль; A, B, C – амплитуды экспоненциальных процессов (эти процессы соответственно называются A, B и C); a, b, c – характерные частоты экспоненциальных процессов; H – значение эластичного модуля при нулевой частоте; $i=\sqrt{-1}$. Модуль $Y\left(f\right)$ дает отношение амплитуды колебаний напряжения мышцы (P_m) к амплитуде колебаний её длины A_m (комплексная жесткость P_m / A_m), умноженное на отношение начальной длины мышцы L_0 к площади её поперечного сечения S_m.

В эксперименте измеряют силу мышцы, в то время как модель дает силу на ПМ. Для сопоставления результатов модели и эксперимента необходимо найти соотношение между этими величинами. Сила мышцы на единицу площади её поперечного сечения равна $\left|Y(if)\right| A_m / L_0$. Значения силы мышцы или комплексной жесткости можно пересчитать на один ПМ. Если считать, что обе головки ПМ участвуют в генерации силы [5], то эти величины необходимо помножить на:

$$\frac{1}{N_{mn}\,N_{cb}\,C_{cb}}, \tag{21}$$

где N_{mn} – плотность миозиновых филаментов в поперечном сечении мышечного волокна; N_{cb} – число миозиновых головок на полуфиламент; C_{cb} – фракция связанных ПМ в изометрическом режиме. Если же силу генерирует только одна из головок [5, 12, 16, 23], в числителе (21) появится двойка.

В экспериментах амплитуда A_m составляет около 0,25% от начальной длины мышцы. Плотность миозиновых филаментов N_{mn} составляет $0{,}51\cdot10^{15}$ м$^{-2}$ [13], фракция C_{cb} составляет 0,43 [13] и число миозиновых головок на полуфиламент N_{cb} = 294.

Параметры в формуле (20) зависят от концентрации лигандов. Значения этих параметров, полученные для мышечного волокна поперечнополосатой мышцы кролика при 20°C, при концентрациях $[MgATP]$ = 5,1 ммоль, $[P_i]$ = 8 ммоль, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Параметры эмпирической передаточной функции мышечных волокон скелетной мышцы кролика [6]

Параметр	Значение	Ед. измерения	Параметр	Значение	Ед. измерения
2πa	6,0±0,1	$с^{-1}$	A	6,4±0,4	$МН/м^2$
2πb	99±2	$с^{-1}$	B	5,9±0,5	$МН/м^2$
2πc	580±10	$с^{-1}$	C	10,3±0,7	$МН/м^2$
H	1,16±0,08	$МН/м^2$	P_0	0,140±0,009	$МН/м^2$

Материалы и методы исследования

Для решения уравнений (3) и (9) использовался метод Лакса-Вендроффа с фильтрацией, реализованный в виде функции MATLAB [17]. Граница области интегрирования $h = 2l_{bs}$. Диапазон частот f составлял от 0,1 до 150 Гц.

Результаты и обсуждение

Численно моделировали гармоническое изменение длины саркомера, предполагая, что ПМ способен связываться только с ближайшим правым связывающим центром (модель 1) или с двумя связывающими центрами – правым и левым (модель 2). Параметры моделей представлены в табл. 2.

Таблица 2

Параметры моделей

Параметр	Единицы измерения	Модель 1	Модель 2	Параметр	Единицы измерения	Модель 1	Модель 2
T	C°	20	20	a_{12}^1	$с^{-1}$	150	340
l_{cb}	нм	14,3	14,3	a_{12}^2		2	5
l_{bs}	нм	5,5	5,5	a_{23}^1	$с^{-1}$	100	600
k_{cb}	н/м	0,3e-3	0,52e-3	a_{34}^1	$с^{-1}$	40	17
d_2	нм	10	7	a_{23}^2, a_{34}^2		0	0
d_1, d_3	нм	0	0	a_{41}^1	$с^{-1}$	200	500
G_1	в ед. RT	0	0	a_{41}^2	нм	-5	0
G_2	в ед. RT	-0,25	-3,5	a_{41}^3		0	0
G_3	в ед. RT	-3,5	-8,5	L_0	мкм	2,5	
G_4	в ед. RT	-10,5	-16,5	A_{hs}	нм	1	

Полученные частотные характеристики показаны на рис. 2. Модель воспроизводит три экспоненциальных процесса. Их скорости и амплитуды близки к экспериментальным значениям. Различия ФЧХ модели и эксперимента в области низких частот (процесс A) – результат того, что в модели эластичный модуль при нулевой частоте (H) равен нулю. Происхождение явления остаточного увеличения силы остается предметом дискуссий, его природа не обязательно связана с механохимическим актомиозиновым циклом. В области средних частот изменения силы по фазе опережают изменения длины полусаркомера (процесс B). Наконец, в области высоких частот сила снова отстает по фазе (процесс C).

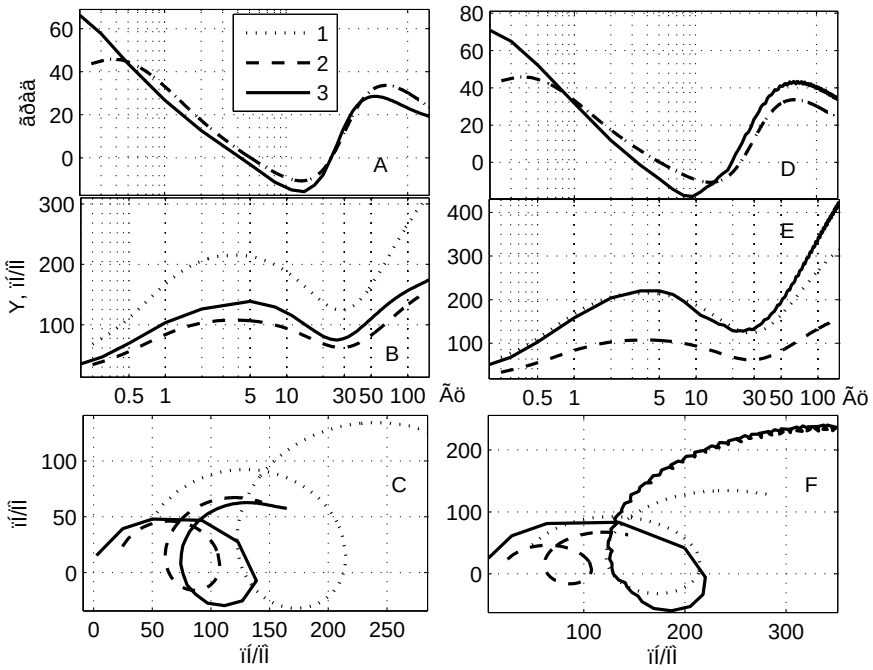

Рис. 2. Частотные характеристики мышцы: сравнение экспериментальных результатов (кривые 1, 2) с результатами модели (кривая 3; A-C модель 1; D-F модель 2). Экспериментальные характеристики построены по формуле (20) с параметрами из таблицы 1 и пересчитаны на ПМ в предположении, что сила ПМ генерируется одной (кривая 1) и двумя головками (кривая 2). (A) Комплексная жесткость $Y(f)$, представленная в виде годографа Найквиста (ось абсцисс – эластичный модуль, ось ординат – вязкостный модуль. (B, E) амплитудно-частотная характеристика (АЧХ) – модуль комплексной жесткости; (C, F) фазово-частотная характеристика (ФЧХ) – разность фаз гармонического изменения длины и силы полусаркомера.

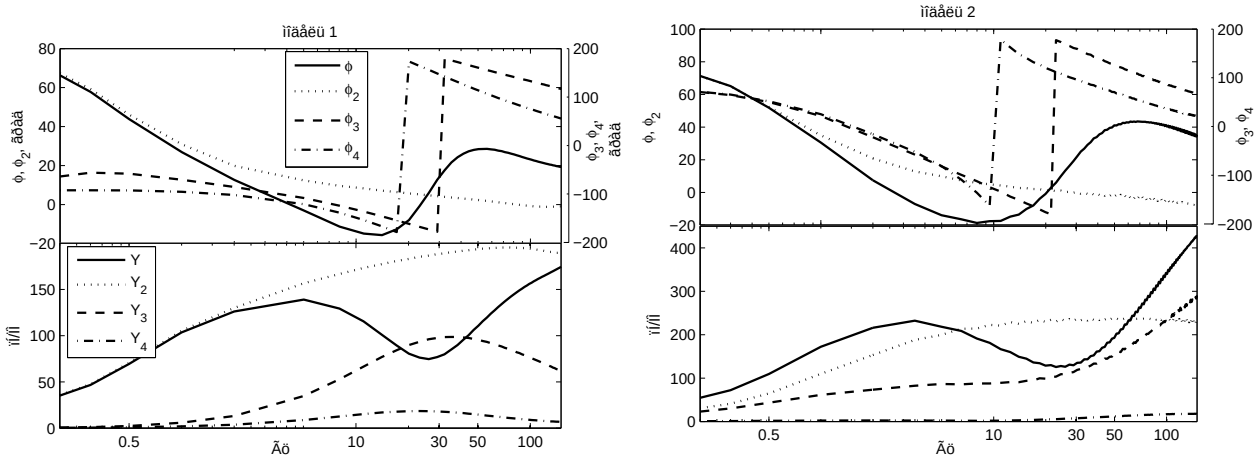

Рис. 3. Частотные характеристики мышцы: результаты модели (левые графики – модель 1, правые – модель 2). ϕ – смещение фазы силового отклика полусаркомера P, ϕ_k – смещение фазы компоненты силового отклика, создаваемой ПМ в k-м связанном химическом состоянии P_k. Y и Y_k – модуль комплексной жесткости, рассчитанный для силы P и P_k соответственно.

На малых частотах наибольший вклад в силу полусаркомера дают слабосвязанные ПМ (рис. 3, 6). Соответственно, на этих частотах ФЧХ также определяется главным образом этими ПМ. На средних частотах увеличиваются заселенность и сила фракции сильносвязанных ПМ, в то время как разность фаз колебаний длины полусаркомера и силы

слабосвязанных ПМ уменьшается, стремясь на больших частотах к нулю. Соответственно, на средних и больших частотах разность фаз колебаний длины полусаркомера и его силы будет определяться ПМ в сильносвязанных состояниях.

Более детальное понимание частотных характеристик дает рассмотрение плотности распределения ПМ в различных состояниях при гармоническом изменении длины полусаркомера (рис. 7, 8). Если бы распределение ПМ менялось только за счет взаимного смещения толстых и тонких нитей (без наличия потоков между состояниями), колебания силы происходили бы симфазно с колебаниями длины полусаркомера. Однако в реальном саркомере ПМ непрерывно связываются и отрываются, причем вероятность этих процессов зависит от деформаций ПМ. Это обуславливает наличие разности фаз. То есть в отсутствие химических переходов распределение (его среднее) будет меняться с частотой механических колебаний, накладываемых на полусаркомер. При наличии химических переходов на этот процесс также будут накладываться процессы его химического изменения, происходящие со своей частотой.

Рассмотрим процесс изменения распределения фракции слабосвязанных ПМ в модели 1 (см. рис. 7). При малых частотах (0,5 Гц) распределение, благодаря изменениям длины полусаркомера, смещается медленно, быстрые химические переходы успевают перейти в стационарное состояние. При сокращении левый край распределения не смещается, так как ПМ, попавшие в область отрицательных деформаций, быстро отрываются, в то время как новые ПМ не связываются. Правый край смещается влево, что уменьшает силу за счет уменьшения C_2 и уменьшения среднего распределения. Таким образом, при сокращении сила убывает быстрее, чем если бы отсутствовали химические переходы в области отрицательных деформаций. При растяжении левый край распределения также не меняется. Это происходит из-за того, что плотность, смещающаяся вправо из этой области за счет быстрого связывания новых ПМ, быстро восстанавливается. Таким образом, при сокращении сила растет быстрее, чем если бы отсутствовали химические переходы в области положительных деформаций вблизи нуля. Все это ведет к отставанию по фазе силы слабосвязанных ПМ.

При средних (14 Гц, см. рис. 7) и больших (56 Гц, см. рис. 7) частотах скорость механических смещений распределения увеличивается, и по мере увеличения частоты она приближается к скорости, с которой происходят переходы в области отрицательных деформаций. На рис. 7 видно, что при 56 Гц распределение, смещаясь при сокращении влево, меняет форму в меньшей степени, чем при 14 Гц. Правая часть распределения на данных частотах смещается без значительных изменений формы (отставание по фазе наблюдается главным образом для нисходящей части синусоиды, 14 Гц, см. рис. 5). Таким образом, с ростом частоты сила слабосвязанных ПМ колеблется все более симфазно с изменениями длины.

При малых частотах распределения C_3 и C_4 практически не меняют формы, так как химические переходы значительно быстрее компенсируют эти смещения формы. За счет этого при сокращении сила будет уменьшаться значительно медленнее (при отсутствии переходов ПМ из сильносвязанного состояния распределение сместилось бы как целое влево, среднее уменьшилось бы), а при растяжении сила будет возрастать медленнее.

На средних и высоких частотах опережение по фазе для P_3 и P_4 растет (см. рис. 3). Это происходит из-за того, что при сокращении правый край распределения не изменяется, левый, смещаясь, увеличивается, увеличивая общую площадь под кривой (среднее хоть и смещается влево, однако заселенность состояния растет, уменьшение силы происходит медленнее). При растяжении рост силы замедлен благодаря наличию переходов, сохраняющих форму правого края неизменной.

Изменения распределений для модели 2 схожи с таковыми для модели 1 (рис. 8).

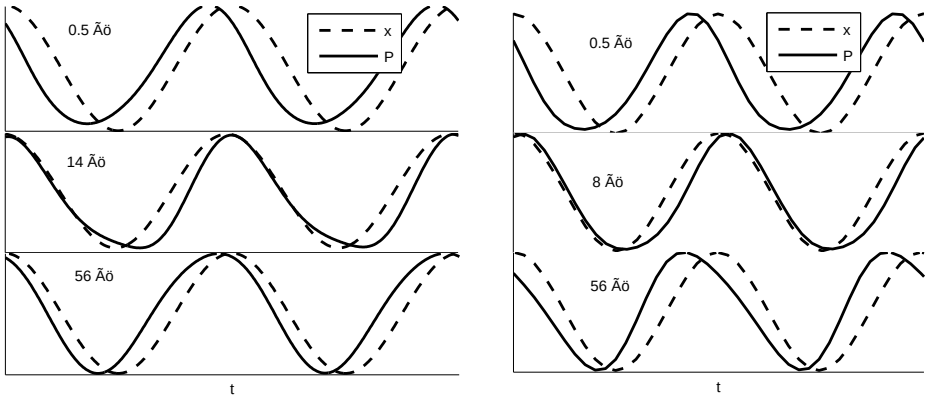

Рис. 4. Соотношение фаз колебаний длины (x) и силы полусаркомера (P) во времени. На каждом из графиков показана частота колебаний. Левые графики – Модель 1, правые – Модель 2.

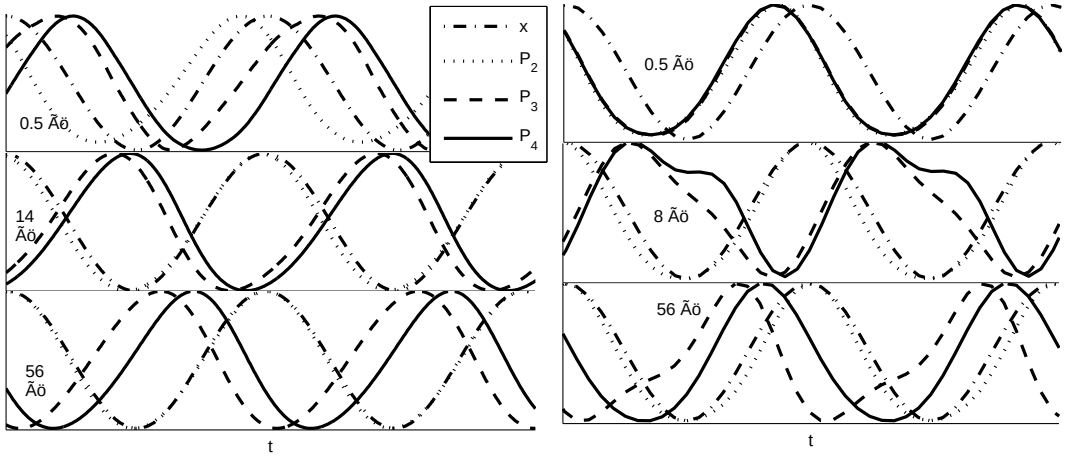

Рис. 5. Соотношение фаз колебаний длины полусаркомера (x) и силы, создаваемой фракцией связанных ПМ в k–м химическом состоянии (P_k). На каждом из графиков показана частота колебаний. Левые графики – Модель 1, правые – Модель 2.

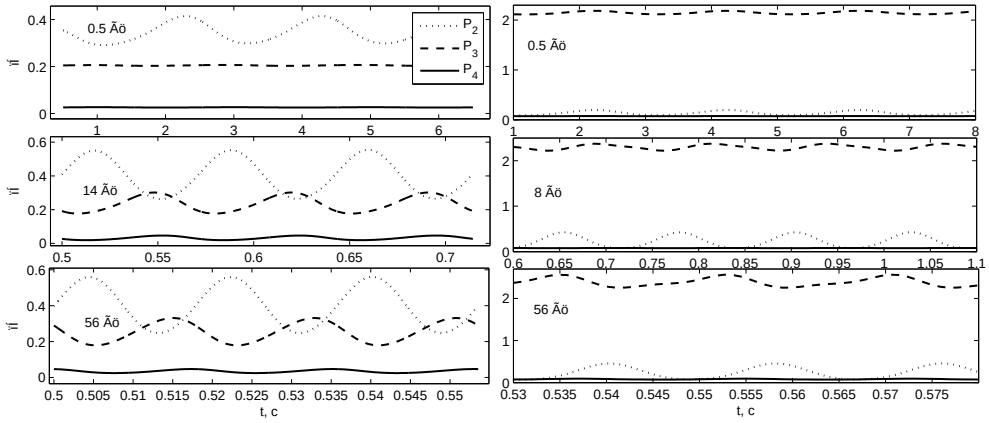

Рис. 6. Соотношение сил, создаваемое фракциями связанных ПМ в различных химических состояниях (P_k) при различных частотах колебаний длины полусаркомера. На каждом из графиков показана частота колебаний; левые графики – Модель 1, правые – Модель 2.

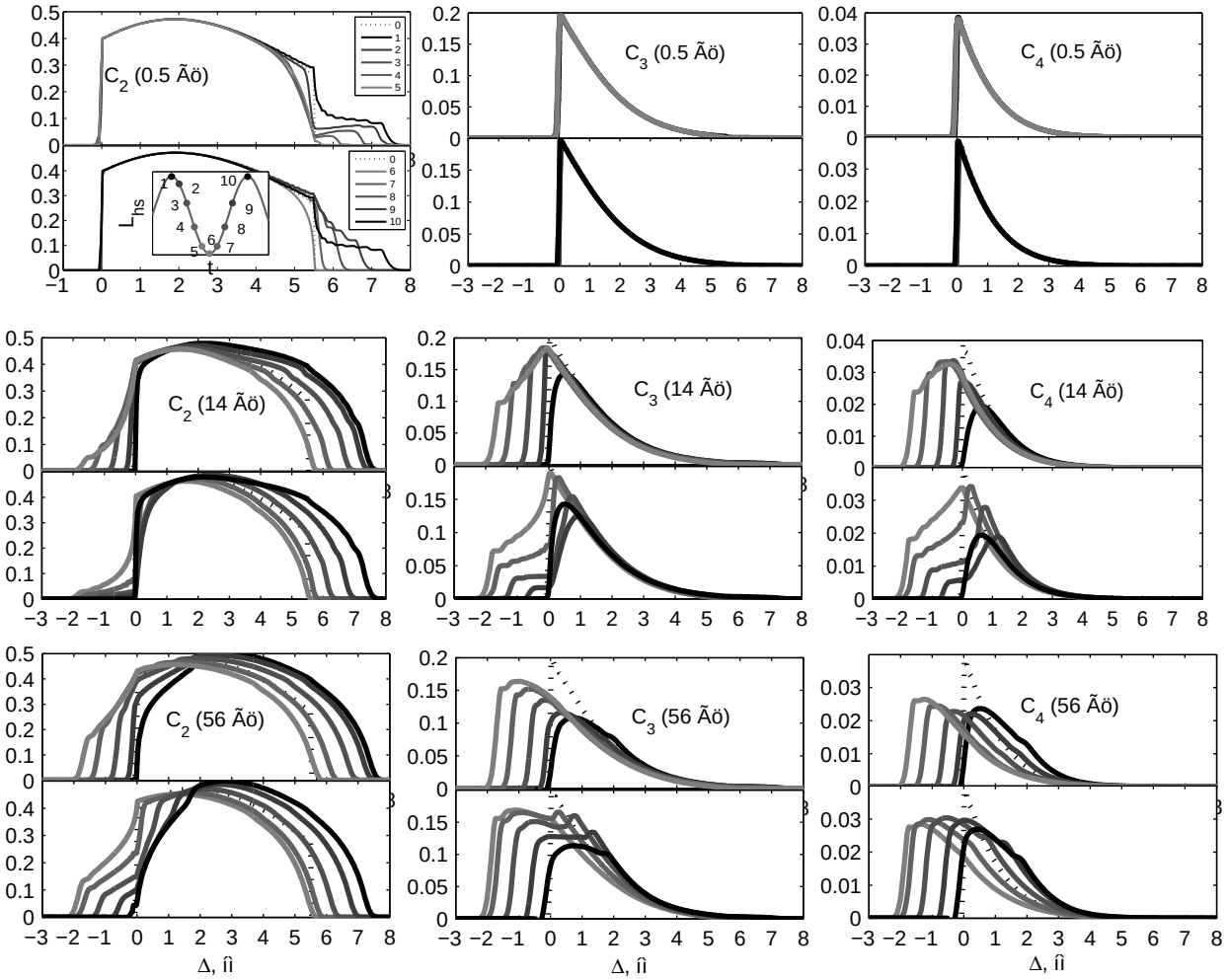

Рис. 7. Изменение распределения заселенности связанных состояний ПМ в модели 1 при гармоническом изменении длины полусаркомера в установившемся режиме. Распределения соответствуют 10 различным моментам времени (пронумерованы от 1 до 10). Моменты времени выбирались в пределах одного периода гармонического изменения длины полусаркомера (см. вставку на графике распределения C_2, 0,5 Гц), моменты 1-5 соответствуют сокращению, а 6-10 – растяжению полусаркомера. Для каждого из состояний верхний рисунок отображает распределения для моментов 1-5, нижний – 6-10. Пунктирная кривая (0) – изометрическое распределение.

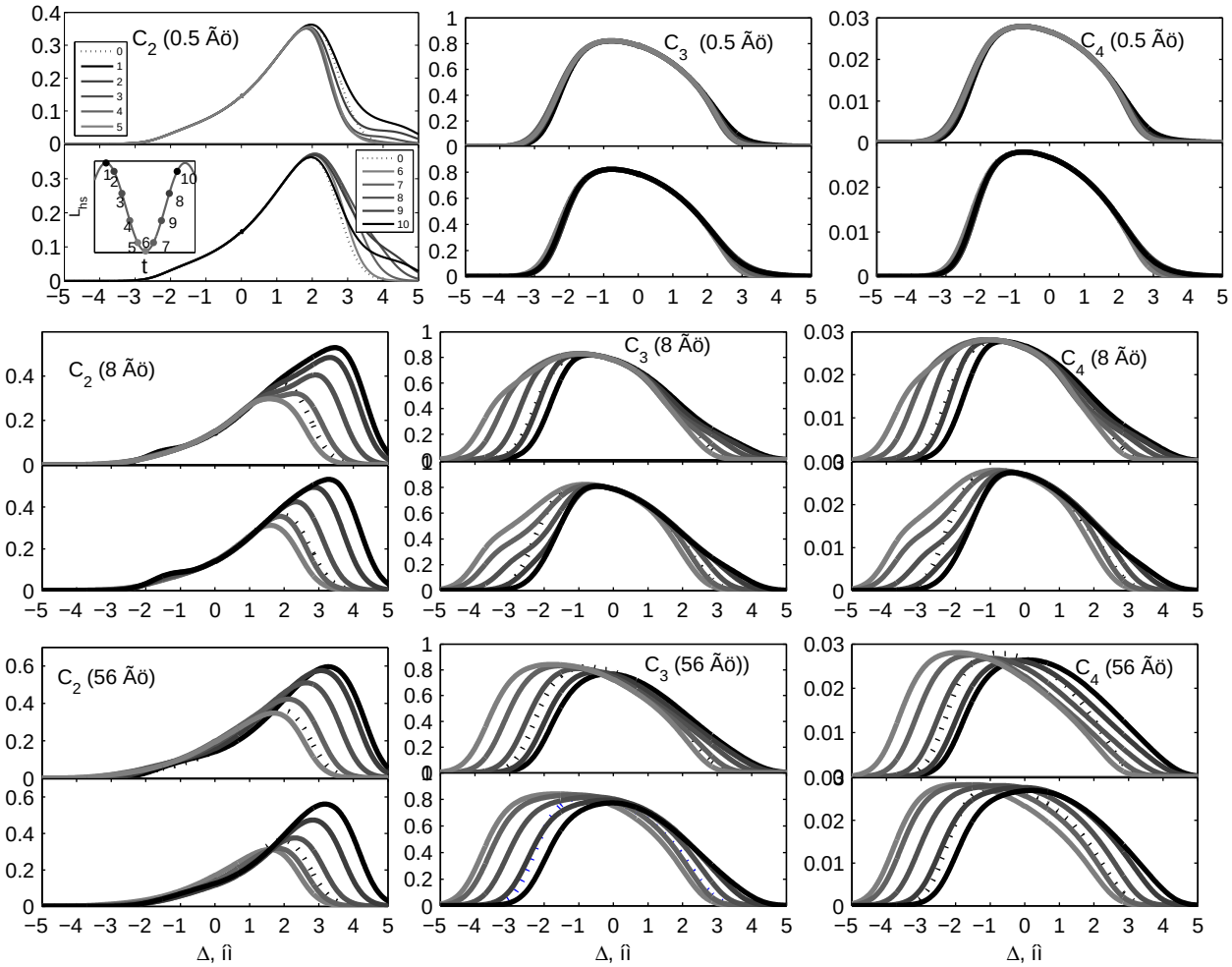

Рис. 8. Изменение распределения заселенности связанных состояний ПМ в модели 2 при гармоническом изменении длины полусаркомера в установившемся режиме. Обозначения см. рис. 7.

Выводы

Результаты модели адекватно воспроизводят экспериментально полученные частотные характеристики мышцы. Изменение разности фаз гармонических изменений силы и длины с частотой связано с изменением заселенности фракций связанных ПМ. Опережение по фазе силового отклика на средних частотах (процесс B) связано с ростом заселенности ПМ в первом сильносвязанном состоянии (состояние $AM \cdot D$ на схеме (1)). Переход в это состояние сопровождается выполнением ПМ его рабочего хода. Изменения заселенности связаны с тем, что на разных частотах механическим изменениям плотности распределения ПМ сопоставимы по скорости различные химические процессы схемы (1).

Модель имеет до некоторой степени феноменологический характер. Для учета влияния на частотные характеристики ATP, ADP и Pi требуется более детальное рассмотрение кинетического цикла.

Использование дифференциальных уравнений в частных производных затрудняет использование методов оптимизации при подгонке модели к экспериментальным результатам для такого рода моделей, так как требует значительных затрат машинного времени. Необходимо заменить данную модель на модель, требующую меньших вычислительных затрат, но решение которой являлось бы аппроксимацией представленной модели. Следует заметить, что форма распределений заселенности ПМ (рис. 7, 8) значительно отличается от гауссовой. Поэтому в случае моделирования переходных режимов использование аппроксимации, предложенной в работе [24] (a priori предполагающей гауссовы распределения), является некорректным.

Список литературы

1. *Abbott R. H.* Temperature and amplitude dependence of tension transients in glycerinated skeletal and insect fibrillar muscle / R. H. Abbott, G. J. Steiger // J. Physiol. – 1977. – N 266, 1. – P. 13–42.

2. *Haselgrove J. C.* Modeling rigor cross-bridge patterns in muscle I. Initial studies of the rigor lattice of insect flight muscle / J. C. Haselgrove, M. K. Reedy // Biophys. J. – 1978. – N 24, 3. – P. 713–728.

3. *Huxley A. F.* Muscle structure and theories of contraction / A. F. Huxley // Prog. Biophys. Biophys. Chem. – 1957. – N 7. – P. 255–318.

4. *Iwamoto H.* Simple modelling of linear and nonlinear mechanical responses to sinusoidal oscillations during muscle contraction / H. Iwamoto // J. Muscle Res. Cell Motil. – 1995. – N 16, 3. – P. 249–56.

5. *Kad N. M.* A mutant heterodimeric myosin with one inactive head generates maximal displacement / N. M. Kad, A. S. Rovner, P. M. Fagnant et al. // J. Cell Biol. – 2003. – N 162, 3. – P. 481–488.

6. *Kawai M.* The role of orthophosphate in crossbridge kinetics in chemically skinned rabbit psoas fibres as detected with sinusoidal and step length alterations / M. Kawai // J. Muscle Res. Cell Motil. – 1986. – N 7, 5. – P. 421–434.

7. *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. – N 1, 3. – P. 279–303.

8. *Kawai M.* Force transients and minimum cross-bridge models in muscular contraction / M. Kawai, H. R. Halvorson // J. Muscle Res. Cell Motil. – 2007. – N 28, 7–8. – P. 371–395.

9. *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. – N 55, 4. – P. 595–603.

10. *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. – N 59, 2. – P. 329–342.

11. *Kawai M.* Cross-bridge scheme and force per cross-bridge state in skinned rabbit psoas muscle fibers / M. Kawai, Y. Zhao // Biophys. J. – 1993. – N 65, 2. – P. 638–651.

12. *Li X. D.* Two functional heads are required for full activation of smooth muscle myosin / X. D. Li, M. Ikebe // J. Biol. Chem. – 2003. – N 278, 32. – P. 29435–29441.

13. *Linari M.* The stiffness of skeletal muscle in isometric contraction and rigor: the fraction of myosin heads bound to actin / M. Linari, I. Dobbie, M. Reconditi et al. // Biophys. J. – 1998. – N 74, 5. – P. 2459–2473.

14. *Murase M.* A three-state model for oscillation in muscle: sinusoidal analysis / M. Murase, H. Tanaka, K. Nishiyama et al. // J. Muscle Res. Cell Motil. – 1986. – N 7, 1. – P. 2–10.

15. *Palmer B. M.* Two-state model of acto-myosin attachment-detachment predicts C-process of sinusoidal analysis / B.M. Palmer, T. Suzuki, Y. Wang et al. // Biophys J. – 2007. – N 93, 3. – P. 760–769.

16. *Rovner A. S.* The two heads of smooth muscle myosin are enzymatically independent but mechanically interactive / A. S. Rovner, P. M. Fagnant, K. M. Trybus // J. Biol. Chem. – 2003. – N 278, 29. – P. 26938–26945.

17. *Shampine L. F.* Solving Hyperbolic PDEs in MATLAB / L. F. Shampine // Applied Numerical Analysis & Computational Mathematics. – 2005. – N 2, 3. – P. 346–358.

18. *Steffen W.* Mapping the actin filament with myosin / W. Steffen, D. Smith, R. Simmons et al. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 2001. – N 98, 26. – P. 14949–14954.

19. *Taylor K. A.* Tomographic 3D reconstruction of quick-frozen, Ca2+-activated contracting insect flight muscle / K. A. Taylor, H. Schmitz, M. C. Reedy et al. // Cell. – 1999. – N 99, 4. – P. 421–431.

20. *Thomas N.* Stretch activation and nonlinear elasticity of muscle cross-bridges / N. Thomas, R. A. Thornhill // Biophys. J. – 1996. – N 70, 6. – P. 2807–2818.

21. *Thomas N.* A theory of tension fluctuations due to muscle cross-bridges / N. Thomas, R. A. Thornhill // Proc. Biol. Sci. – 1995. – N 259, 1356. – P. 235–242.

22. *Thorson J.* Distributed representations for actin-myosin interaction in the oscillatory contraction of muscle / J. Thorson, D. C. White // Biophys J. – 1969. – N 9, 3. – P. 360–390.

23. *Tyska M. J.* Two heads of myosin are better than one for generating force and motion / M. J. Tyska, D. E. Dupuis, W. H. Guilford et al. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1999. – N 96, 8. – P. 4402–4407.

24. *Zahalak G. I.* A distribution-moment approximation for kinetic theories of muscular contraction / G. I. Zahalak // Mathematical Biosciences. – 1981. – N 55, 1–2. – P. 89–114.

Міщенко А. М., Беспалова С. В. **Моделювання частотних характеристик м'яза з використанням безперервної просторово розподіленої моделі. –** Важливою характеристикою м'язового волокна є його амплітудно-фазово частотні характеристики (АФЧХ). АФЧХ м'яза відображає ефективні перехідні процеси силового відгуку м'яза на зміну його довжини, в основі яких у свою чергу лежать елементарні молекулярні механохімічні події актоміозинового циклу. У роботі запропоновано безперервну просторово розподілену модель саркомера, що дозволяє симулювати його АФЧХ. Модель адекватно відтворює спостережувані експериментально АФЧХ м'язових волокон скелетних м'язів хребетних. Розглядається молекулярний механізм, що лежить в основі перехідних експоненціальних процесів.

Ключові слова: м'яз, модель, гармонічний аналіз, перехідні характеристики.

Mishchenko A. M., Bespalova S. V. **Simulation of the muscles frequency characteristics in continuous spatially distributed model.** – An important characteristic of the muscle fiber is its amplitude-phase-frequency characteristic (APFC). APFC of muscle reflects effective force transient response of muscle to change its length which in turn is based on the elementary molecular events actomyosin mechanochemical cycle. The paper presents a continuous spatially distributed model of the sarcomere, which allow simulate it APFC. The model adequately reproduces the experimentally observed APFC muscle fibers of skeletal muscles of vertebrates. We consider the molecular mechanism underlying the of exponential transient process.

Key words: muscle, model, sinusoidal analysis, transient response.