

# Возникновение самовозбуждения и его описание в системе саркомер–раствор

С. А. Охотников, Г. П. Быстрай<sup>1)</sup>

Уральский государственный университет, 620083, Екатеринбург, Россия

Поступила в редакцию 4 июня 2008 г.

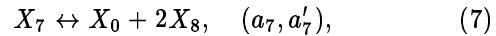
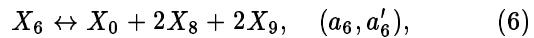
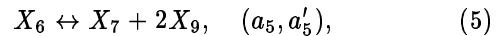
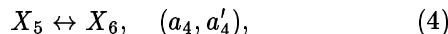
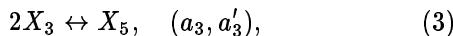
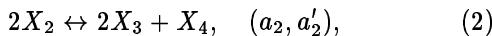
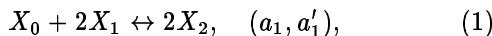
После переработки 25 сентября 2008 г.

**За счет полного описания химических реакций в системе саркомер–раствор, к которому добавляют АТФ, и соответствующих кинетических уравнений численными методами получено самовозбуждение рассматриваемой системы, выразившееся в виде перехода к хаотическим состояниям с показателями Ляпунова  $\lambda > 0$  и последующим развитием неустойчивых низкочастотных пульсаций.**

PACS: 87.15.Rn

Мышечное волокно представляет собой сложную многоядерную клетку, содержащую одну–две тысячи более тонких вытянутых волоконец (миофibrилл) диаметром 1–2 мкм, состоящих из элементарных сократительных единиц – саркомеров, длина последних в покоящейся мышце составляет  $\sim 2.2$  мкм [1]. Толстые и тонкие нити саркомеров образованы из сократительных (миозин и актин) белков. Миозин обладает ферментативной активностью, так как он катализирует гидролиз АТФ (аденезин–3–фосфорная кислота). Активные центры у миозина расположены в его “головках” [1, 2].

**Цикл реакций, проходящих в системе саркомер–раствор.** Рассматривается следующая задача: саркомер находится в растворе, к которому добавляют АТФ. В этой системе идут химические реакции, однако внешних периодических воздействий нет. Эксперимент [3] свидетельствует о том, что про прошествии некоторого времени, более 1 мс, можно наблюдать следующие процессы: сокращение саркомера, затем процесс самовозбуждения, который проявляется в виде самопроизвольного возникновения нелинейных колебаний в процессе релаксации к первоначальному состоянию. К сожалению, в настоящее время отсутствует какая-либо математическая модель, которая могла бы описывать все стадии данного процесса. В данной работе рассмотрен цикл реакций в растворе с участием АТФ и саркомера по следующей схеме:



где  $X_0 = \text{AM}$  – актинмиозиновый комплекс,  $X_1 = \text{ATP}$ ,  $X_2 = \text{M.ATP}$  – комплекс миозина и молекулы АТФ,  $X_3 = \text{M.ADPR}_i$  – комплекс миозина, молекулы АТФ и фосфора,  $X_4 = \text{H}^+$  – ион водорода,  $X_5 = \text{AM.ADPR}_i$ ,  $X_6 = \text{AM}^*\text{ADPR}_i$ ,  $X_7 = \text{AM}^*\text{ADP}$ ,  $X_8 = \text{ADP}$ ,  $X_9 = \text{P}_i$  – фосфор. В скобках указаны константы прямой и обратной реакций, соответственно.

Предполагалось, что реакции (1), (2) и (6), описанные в работах [4–6], протекают не мгновенно. Учитывалось также, что реакция (6) идет параллельно с реакцией (5). В данном цикле нами учтено также участие 2 “головок” миозина в реакциях (1)–(3) и (5)–(7), что должно обуславливать возникновение в кинетических уравнениях квадратичных членов.

В результате модель стала содержать 7 реакций, в которых участвуют 10 веществ. Этими реакциями описываются следующие процессы:

(1) – присоединение АТФ к “головкам” миозина с образованием АТФ-миозинового комплекса;

(2) – гидролиз М.АТР с образованием М.АДР. $P_i$  комплекса и ионов  $\text{H}^+$ . Ионы водорода в дальнейшем уходят в водную среду;

(3) – образование из комплекса М.АДР. $P_i$  вещества АМ.АДР. $P_i$ . В ходе данной реакции происходит продвижение головок миозина к актину;

(4) – образование энергетически активной конформации миозина АМ $^*$ .АДР. $P_i$ ;

(5) – изменение конформации легкой части миозина, которое происходит при распаде АМ $^*$ .АДР. $P_i$  на АМ $^*$ .АДР и  $P_i$  (“головка” миозина производит тянувшее усилие);

<sup>1)</sup>e-mail: gennadyi.bystrai@usu.ru

(6) – описывает распад  $\text{AM}^*\text{.ADP.P}_i$  на соответствующие продукты (наряду с (5)). При распаде происходит мгновенное выделение энергии, а на механическом уровне “головки” миозина производят тянувшие усилия;

(7) – распад  $\text{AM}^*\text{.ADP}$  с выделением ADP (выделяется энергия).

Эти реакции служат основой для написания кинетических уравнений.

**Кинетические уравнения.** Используя закон действующих масс и принцип макроскопической обратимости [7–9], можно записать кинетические уравнения для реакций (1)–(7), приведенные к безразмерному виду ( $t \equiv t/t_0$ ,  $t_0$  – масштаб времени – свободный параметр) и определяющие изменения приведенных концентраций веществ  $x_i \equiv x_i/x_c$  ( $i = 0, \dots, 9$ ) со временем в единичном объеме:

$$\frac{dx_0}{dt} = k'_1(x_2)^2 - k_1x_0(x_1)^2 + k_7x_6 -$$

$$-k'_7x_0(x_8)^2(x_9)^2 + k_6x_7(x_8)^2 - k'_6x_0(x_8)^2,$$

$$\frac{dx_1}{dt} = k'_1(x_2)^2 - k_1x_0(x_1)^2,$$

$$\frac{dx_2}{dt} = -k'_1(x_2)^2 + k_1x_0(x_1)^2 - k_2(x_2)^2 + k'_2x_4(x_3)^2,$$

$$\frac{dx_3}{dt} = k_2(x_2)^2 - k'_2x_4(x_3)^2 + k'_3x_5 - k_3x_4(x_3)^2,$$

$$\frac{dx_4}{dt} = k_2(x_2)^2 - k'_2x_4(x_3)^2 + k'_3x_5 - k_3x_4(x_3)^2,$$

$$\frac{dx_5}{dt} = -k_4x_5 + k'_4x_6 - k'_3x_5 + k_3x_4(x_3)^2,$$

$$\frac{dx_6}{dt} = k_4x_5 - k'_4x_6 - k_5x_6 + k'_5x_7(x_9)^2 -$$

$$-k_7x_6 + k'_7x_0(x_8)^2(x_9)^2,$$

$$\frac{dx_7}{dt} = k_5x_6 - k'_5x_7(x_9)^2 - k_6x_7(x_8)^2 + k'_6x_0(x_8)^2,$$

$$\frac{dx_8}{dt} = k_6x_7(x_8)^2 - k'_6x_0(x_8)^2,$$

$$\frac{dx_9}{dt} = k_5x_6 - k'_5x_7(x_9)^2 - k_6x_7(x_8)^2 +$$

$$+ k'_6x_0(x_8)^2 + k_7x_6 - k'_7x_0(x_8)^2(x_9)^2,$$

где  $k_i$  и  $k'_i$  – приведенные константы скоростей реакций ( $i = 0, \dots, 9$ ),  $x_c$  – масштаб концентраций. В системе уравнений для приведенных величин константы

скоростей реакций  $k_i$  и  $k'_i$  связаны с константами  $a_i$  и  $a'_i$  выражениями

$$\begin{aligned} k_1 &= a_1t_0x_c^2, & k_3 &= a_3t_0x_c^2, & k_5 &= a_5t_0, \\ k'_1 &= a'_1t_0x_c, & k'_3 &= a'_3t_0, & k'_5 &= a'_5t_0x_c^2, \\ k_2 &= a_2t_0x_c, & k_4 &= a_4t_0, & k_6 &= a_6t_0x_c^2, \\ k'_2 &= a'_2t_0x_c^2, & k'_4 &= a'_4t_0, & k'_6 &= a'_6t_0x_c^2, \\ k_7 &= a_7t_0, & k'_7 &= a'_7t_0x_c^4. \end{aligned}$$

Значение  $x_c$  определяется как максимальное возможное значение концентрации. Для его нахождения необходимо решить систему уравнений  $dx_i/dt = 0$ .

Таким образом, получена система однородных нелинейных уравнений, которую требуется решать при заданных начальных условиях. Для уравнений (1)–(2) (реакция (1)) задаются начальные условия, для остальных веществ концентрация в начальный момент времени равна 0, так как они не участвуют в этой реакции. Доказывается теорема о задаче Коши для данной системы.

**Численные решения.** Решая полученную систему численными методами, получили следующие результаты. Полный цикл завершается после выделения ADP. Принимая во внимание, что весь процесс, составляет 80 мс [1, 10], получаем масштаб времени  $t_0 = 1.6$  мс.

На рис.1а можно выделить 3 участка, отвечающих механике сокращения саркомера: 1 – процесс

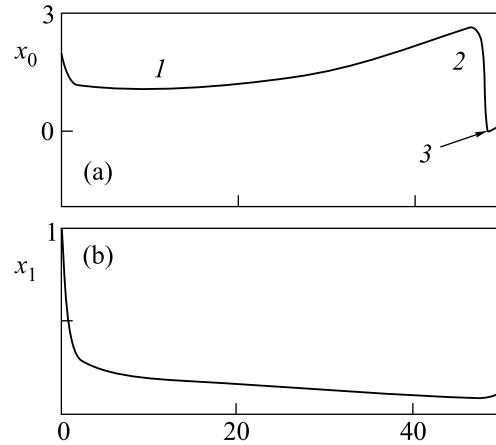


Рис.1. Зависимость концентраций веществ  $X_0 = \text{AM}$  (а),  $X_1 = \text{ATP}$  (б) от времени  $t \equiv t/t_0$ ,  $t_0 = 1.6$  мс.  $k_1 = 1.019$ ,  $k_2 = 0.049$ ,  $k_3 = 2.711$ ,  $k_4 = 0.00059$ ,  $k_5 = 0.015$ ,  $k_6 = 8.1$ ,  $k_7 = 1.21$ ,  $k'_1 = 0.1$ ,  $k'_2 = 0.01$ ,  $k'_3 = 3.3$ ,  $k'_4 = 0.01$ ,  $k'_5 = 10$ ,  $k'_6 = 7$ ,  $k'_7 = 0.1$

сокращения саркомера; 2 – релаксация саркомера к стационарному состоянию; 3 – процесс “дрожания” саркомера. При расщеплении  $\text{AM}^*\text{.ADP.P}_i$ , реакции

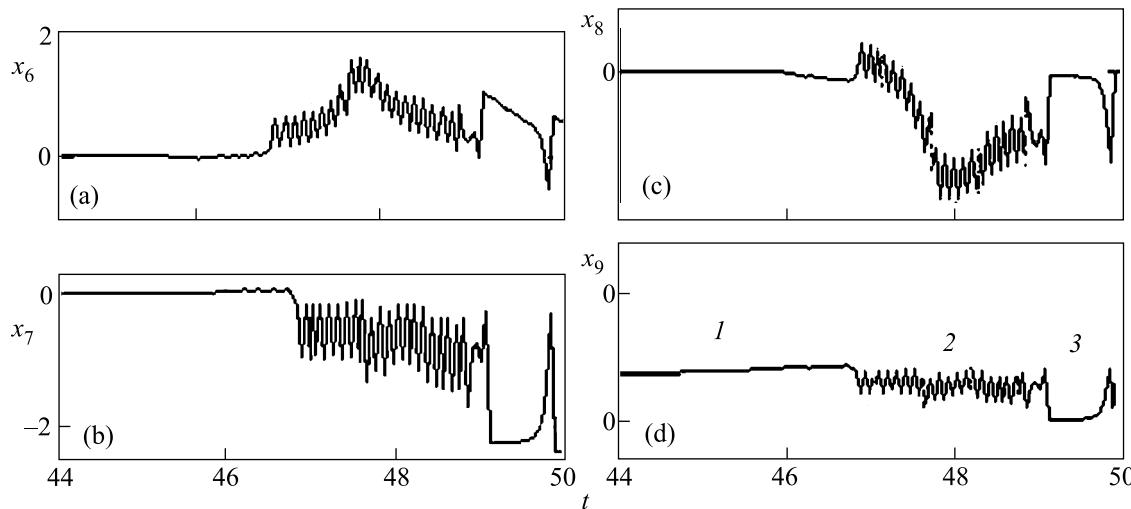


Рис.2. Зависимость концентраций веществ  $X_6 = \text{AM}^*\cdot\text{ADP}\cdot\text{P}_i$  (а),  $X_7 = \text{AM}^*\cdot\text{ADP}$  (б),  $X_8 = \text{ADP}$  (с),  $X_9 = \text{P}_i$  (д) от времени  $t \equiv t/t_0$ ,  $t_0 = 1.6$  мс. 1 – временной ход реакции без самовозбуждения, 2 – самовозбуждение, 3 – выход на стационарное значение.  $k_1 = 1.019$ ,  $k_2 = 0.049$ ,  $k_3 = 2.711$ ,  $k_4 = 0.00059$ ,  $k_5 = 0.015$ ,  $k_6 = 8.1$ ,  $k_7 = 1.21$ ,  $k'_1 = 0.1$ ,  $k'_2 = 0.01$ ,  $k'_3 = 3.3$ ,  $k'_4 = 0.01$ ,  $k'_5 = 10$ ,  $k'_6 = 7$ ,  $k'_7 = 0.1$

(5) и (6), происходит релаксация саркомера, а также процесс самовозбуждения. Установлено, что не весь АТФ расходуется на конформацию головок миозина и на полимеризацию актина (см. рис.1б). Концентрация ионов водорода возрастает до определенного момента времени. Часть ионов связывается с АТФ [11, 12], что ведет к релаксации саркомера к невозбужденному состоянию (рис.1а участок 2). В модели Дещеревского [13] отсутствует участок 3, представленный на рис.1а и наблюдающийся в экспериментах [3], а участки 1 и 2 соответствуют тянувшим и тормозящим усилиям при сокращении саркомера.

На рис.2 представлены графики самовозбуждения веществ  $X_6 = \text{AM}^*\cdot\text{ADP}\cdot\text{P}_i$ ,  $X_7 = \text{AM}^*\cdot\text{ADP}$ ,  $X_8 = \text{ADP}$ ,  $X_9 = \text{P}_i$ . История процессов на рис.2 состоит из 3 стадий: 1 стадия – предварительное нелинейное изменение соответствующих концентраций (73.6 мс); 2 стадия – начало самовозбуждения, содержащее высокочастотные пульсации и периодические движения (4.8 мс); 3 стадия – развитие неустойчивых низкочастотных пульсаций, которые приводят к неустойчивости процесса (1.6 мс). Таким образом, в теоретической модели обнаружена 3 стадия очень малой длительности, которая не могла быть обнаружена в эксперименте [1]. На стадии релаксации саркомера наблюдается самопроизвольное возникновение нелинейных колебаний. Как видно из рисунков, самовозбуждение в системе происходит после выделения ADP. В свою очередь это ведет к началу процесса релаксации саркомера в растворе, то есть отсоединение “головок” миозина от актиновых нитей и возвращение их в начальное положение. Благодаря мелко-

масштабным высокочастотным пульсациям происходит диссиляция накопленной механической энергии и превращение ее в тепловую энергию, что приводит к увеличению температуры раствора, в котором находится саркомер.

**Показатели Ляпунова.** Анализ хаотических и регулярных процессов в нелинейных системах обычно начинается с построения разности траекторий и определения показателей Ляпунова  $\lambda$ . Показатели Ляпунова  $\lambda$  дают информацию о расходимости двух соседних по начальным условиям траекторий [12].

Зная начальное расстояние между двумя траекториями  $(\delta x)_0$ , очень незначительно отличающиеся друг от друга, а также значения расстояния  $\delta x(t) = |x'(t) - x''(t)|$  в любой момент времени  $t$ , можно определить показатель Ляпунова  $\lambda$  по выражению  $\delta x(t) = (\delta x)_0 \exp(\lambda t)$ . Время забывания начальных условий  $t_r$  вычислялось по формуле:

$$t_r = \frac{1}{\lambda} \ln \left( \frac{\overline{\delta x}}{\mu_0} \right),$$

где  $\lambda$  – показатель Ляпунова,  $\overline{\delta x}$  – среднее значение концентрации, которое образовалось за промежуток времени  $t_r$  путем увеличения начального значения концентрации  $(\delta x)_0$ ,  $\mu_0 = (\delta x)_0$  – порядок огрубления фазового пространства. Данная формула переходит в формулу Заславского [14] при  $\overline{\delta x} = 1$ .

На рис.3а приведено изменение расстояния между двумя траекториями концентрации фосфора ( $x_9$ ) во времени и указано время  $t_r$ . Описываемый хаос является детерминированным [12]. На рис.3б изображен спектр пульсаций концентрации  $x_4$  от частоты  $\omega$ .

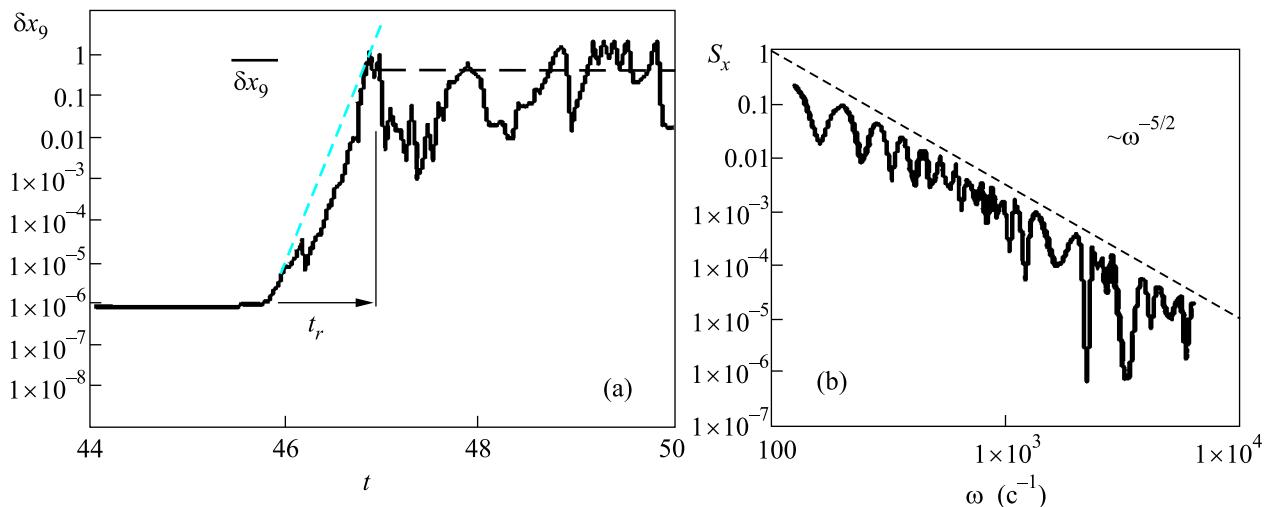


Рис.3. (а) Расстояние между двумя соседними траекториями концентрации фосфора  $P_i$  в зависимости от времени  $t \equiv t/t_0$ .  $\mu_0 = 9 \cdot 10^{-7}$ ,  $\delta x_9 = 0.376$ ,  $\lambda = 8.14 \text{ мс}^{-1}$ ,  $t_r = 1.3 \text{ мс}$ ,  $t_r \equiv t_r/t_0$ ,  $t_0 = 1.6 \text{ мс}$ . (б) Зависимость спектра пульсаций концентрации  $x_4(S_x)$  от частоты  $\omega$  с параметрами рис.1

Полученный спектр является сплошным и во всей области изменяется по закону  $\sim \omega^{-5/2}$ . Он превышает хорошо известный колмогоровский спектр  $\sim \omega^{-5/3}$ , который наблюдался в развитой турбулентности.

В таблице приведены показатели Ляпунова  $\lambda$  и времена забывания начальных условий  $t_r$  для веществ AM, ATP, AM\*.ADP. $P_i$ , AM\*.ADP,  $P_i$ , ADP

Вещество	Показатель Ляпунова $\lambda, \text{мс}^{-1}$	Время забывания начальных условий $t_r, \text{мс}$
AM	7.51	1.4832
ATP	8.76	0.9952
AM*.ADP. $P_i$	8.20	2.5456
$P_i$	8.14	1.2880
AM*.ADP	8.76	2.8032
ADP	7.61	1.3440

при указанных выше начальных условиях. Описываемая система характеризуется большими значениями показателей Ляпунова  $\lambda \sim 7.5 \div 8.8 \text{ мс}^{-1}$ , а также малыми временами забывания начальных условий. Полученные времена примерно одного порядка со временами укорочения в экспериментах Хилла [10].

1. А. Б. Рубин, *Биофизика*, т. 2. М.: Наука, 2000.

2. Е. В. Румянцев, Е. В. Антина, *Химические основы жизни*, М.: Химия, КолоС, 2007.
3. Y. Shimamoto, F. Kono, M. Suzuki et al., *Biophysical Journal* **93**, 4330 (2007).
4. V. B. Siththanandan, J. L. Donnelly, and M. A. Ferenczi, *Biophysical Journal* **90**, 3653 (2006).
5. K. W. Ranatunga, M. E. Coupland, G. J. Pinniger et al., *J. Physiol.* **585.1.**, 263 (2007).
6. J. Bendall, *Muscles, molecules and movement*. Heinemann, Lnd., 1969.
7. J. D. Murray, *Mathematical biology*, Springer – Verlag Berlin Heidelberg, 1989.
8. Г. Николис, И. Пригожин, *Самоорганизация в неравновесных системах*, М.: Наука, 1979.
9. А. А. Жуховицкий, Д. К. Белащенко, Б. С. Бокштейн и др., *Физико-химические основы металлургических процессов*, М.: Металлургия, 1973.
10. А. Хилл, *Механика мышечного сокращения*, М.: Мир, 1972.
11. Г. П. Быстрай, А. В. Богинич, *Вестник кибернетики ИПС СО РАН* № 6, (2007).
12. Г. Шустер, *Детерминированный хаос. Введение*, М.: Мир, 1988.
13. В. И. Дештеревский, *Математические модели мышечного сокращения*, М.: Наука, 1977.
14. Г. М. Заславский, *Стохастичность динамических систем*, М.: Наука, 1984.