中国科学: 技术科学 2012 年 第 42 卷 第 6 期: 672 ~ 679
www.scichina.com tech.scichina.com
《中国科学》杂志社
SCIENCE CHINA PRESS

基于分子马达集体运行机制的骨骼肌收缩动态力学模型——基于分子马达运行机制的骨骼肌生物力学原理(I)

郭朝, 殷跃红*

上海交通大学机器人研究所, 机械系统与振动国家重点实验室, 上海 200240
* E-mail: yhyin@sjtu.edu.cn

收稿日期: 2011-08-24; 接受日期: 2011-12-26
国家自然科学基金(批准号: 61075101, 60643002)、机械系统与振动国家重点实验室开放课题资助项目(批准号: MSV-2010-01)、上海交通大学理工交叉研究基金重点项目和医工交叉研究基金重大项目(批准号: YG2010ZD$_1$01)资助

摘要 骨骼肌收缩过程中的生物力学原理尚未有效揭示清楚, 本文从神经元触发的动作电位入手, 针对骨骼肌微观的激活与收缩过程, 利用统计力学方法分析分子马达集体运行机制, 建立动作电位与肌小节收缩力之间动态关系; 并结合肌小节串并联特征从微观到宏观构建骨骼肌力学模型, 该模型揭示了骨骼肌收缩的力学原理, 反映了骨骼肌从激活到收缩整个过程的动态力学特性. 数值模拟结果表明, 随着动作电位频率的增加, 肌浆中钙离子浓度先线性上升并逐渐趋于饱和, 主动收缩力出现融合并跟随钙离子浓度变化趋势, 当动作电位处于最大频率时肌肉强直收缩; 在定负载情况下, 收缩速度和输出功率随频率的变化趋势与收缩力类似, 但在负载力逐渐增大时, 收缩速度会逐渐减小, 而功率在某一负载下存在最大值. 上述特性与骨骼肌力学实验研究结果一致, 从而证明了该理论建模方法的正确性.

关键词
骨骼肌
肌小节
分子马达
集体特性
力学模型

骨骼肌是人体运动的动力源, 合理的骨骼肌力学模型在运动生物力学、康复工程等中具有重要应用价值[1]. 骨骼肌生物力学原理研究中最具代表性的是 Hill 的工作[2], 1938 年他通过肌肉实验推导出 Hill 方程, 描述负载力与收缩速度之间关系, 后来, Hill 提出三元素模型描述肌肉宏观力学属性, 表明肌肉由收缩元、串联弹性元和并联弹性元组成, Hill 模型最大不足是简化了很多环节, 存在精度不高的缺点[3], Zajac 等人[4]考虑肌腱的作用对 Hill 模型进行了修正, 李晓杰等人[5]在 Hill 模型基础上, 利用线性拟合方法得到骨骼肌在不同应变率下的本构方程. 总之, Hill 及其修正模型是描述肌肉宏观力学性质的模型, 它奠定了骨骼肌生物力学研究的基础, 但对肌肉收缩的微观特性考虑不足, 具有较大的局限性.

另一方面, 随着微观显微和单分子操纵技术的发展, 研究人员可以观察到骨骼肌微观结构, 并检测大分子间作用力, 骨骼肌生物力学原理研究从宏观深入到微观. 1954 年 Huxley 等人[6, 7]提出“肌丝滑动理论”解释肌肉收缩原理, 认为收缩是细肌丝和粗肌丝之间的相对滑动实现. 后来 Huxley[8]提出横桥

英文版发表信息: Guo Z, Yin Y H. A dynamic model of skeletal muscle based on collective behavior of myosin motors—Biomechanics of skeletal muscle based on working mechanism of myosin motors (I). Sci China Tech Sci, 2012, 55: 1589–1595, doi: 10.1007/s11431-012-4774-0

(cross-bridge)动力学模型描述肌肉收缩力, 横桥指肌球蛋白头部, 它是一种分子马达, 可将体内的*ATP*化学能直接转化为机械能使肌肉收缩. 近来, Zahalak 等人[9]考虑钙离子(Ca^{2+})的作用, 对横桥模型中的速率方程进行了修正. 由于 Huxley 模型建立在一系列假设基础上, 其中速率方程仅考虑分子马达与细肌丝结合/分离两个过程, 缺少对分子马达工作循环过程的详细分析, 最近, Piazzesi 等人[10]实验证明肌肉力由分子马达做功冲程(power stroke)产生, 而不是 Huxley 所依据的结合分离假设. 此外, Huxley 及其修正模型不能反映分子马达在负载力作用下的性质, 没有建立起肌肉微观与宏观之间的联系, 限制了它的应用. 由于骨骼肌受运动神经元控制, 神经元产生动作电位刺激肌浆网(Sarcoplasmic Reticulum-SR)释放钙离子, 并驱动大量分子马达在细肌丝上协作运动导致收缩. 在文献[11]中利用统计力学方法分析肌球蛋白分子马达的集体特性, 构建有负载作用下的速率方程, 讨论了*ATP*浓度、负载对肌小节主动力以及收缩速度的影响, 但是没有建立骨骼肌收缩与动作电位之间联系, 为了更有效地揭示骨骼肌收缩力学原理, 需要将骨骼肌收缩过程与兴奋偶联过程联系起来, 在动作电位作用下分析肌肉力学特性.

基于以上分析, 本文根据骨骼肌兴奋-收缩耦联过程, 利用统计力学方法分析肌小节中分子马达在动作电位作用下的集体运行特性, 建立动作电位频率与肌小节激活程度、肌小节收缩力之间函数关系, 并通过分析肌小节串联与并联特性从微观到宏观构建了反映骨骼肌力学特性的模型, 最后进行数值计算并与实验结果比较验证力学模型.

1　骨骼肌微观力学特性分析

1.1　骨骼肌微观结构及收缩过程

如图 1 所示, 骨骼肌由肌纤维、肌纤维膜及其他结缔组织组成. 从微观结构来看, 肌原纤维由肌小节串联而成, 肌原纤维并列组成肌纤维. 肌小节是肌肉收缩的最小单位, 其两端为 Z 线, 中间为 M 线, 主要包含粗肌丝和细肌丝, 粗肌丝由肌球蛋白(分子马达)组成, 细肌丝由肌动蛋白、肌钙蛋白(Troponin-Tn)、原肌球蛋白(Tropomysin-Tm)构成. 连接粗肌丝与 Z 线的弹性体是肌联蛋白(Titin), 其被动弹性在肌肉收缩中起重要作用[12].

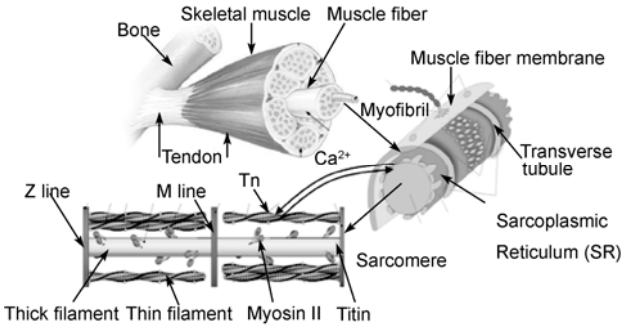

图 1　骨骼肌结构组成

肌肉收缩过程描述如下: 当动作电位引起 SR 上 Ca^{2+}电位门通道开启, Ca^{2+}扩散进入肌浆(Sarcoplasmic-SP), 肌浆中 Ca^{2+}浓度升高, Ca^{2+}与 Tn 结合, 引发 Tm 构象改变, 露出肌球蛋白分子马达结合点位; 之后, 分子马达与细肌丝结合, 通过水解*ATP*改变构象形成一个做功冲程[13], 并集体做功使肌小节收缩, 肌小节通过串并联方式带动整块肌肉收缩. 现以肌小节为对象, 对骨骼肌收缩微观过程的每个环节进行建模分析.

1.2　肌小节的激活过程

1.2.1　动作电位激活肌浆网

由前所述, 动作电位沿 T 管传递触发并打开肌浆网(SR)上的Ca^{2+}通道, Ca^{2+}从 SR 中释放扩散进入肌浆, 同时 Ca^{2+}泵将部分 Ca^{2+}运回 SR; 肌浆中 Ca^{2+}浓度的降低主要由 Ca^{2+}泵决定, 在此, 不考虑与肌钙蛋白结合及分离的 Ca^{2+}; 用$[Ca^{2+}]_{sp}$表示肌浆中 Ca^{2+}的平均浓度, $[Ca^{2+}]_{SR}$表示 SR 中 Ca^{2+}浓度, $[Ca^{2+}]_{sp}$的变化速率主要取决于 Ca^{2+}泵运送速率 v_{pump} 及 Ca^{2+}从 SR 中扩散速率 v_{rel}, 满足方程组[14]:

$$\begin{cases} \dfrac{d[Ca^{2+}]_{SP}}{dt} = v_{rel} - v_{pump}, \\ v_{rel} = k_{rel}[Ca^{2+}]_{SR}, \\ v_{pump} = \dfrac{f_m[Ca^{2+}]_{sp}}{[Ca^{2+}]_{sp} + n_{ca}}, \end{cases} \tag{1}$$

其中, f_m 为 Ca^{2+}泵的最大运送速率, n_{ca} 是运送速率等于 $0.5f_m$ 时的 Ca^{2+}浓度, k_{rel}表示 Ca^{2+}从 SR 中扩散的速率常数, 取决于动作电位的数量 n_a 和频率υ, 且动作电位的周期$T = 1/\upsilon$. 单次动作电位使 SR 上所有 Ca^{2+}通道打开, 令单次作用的持续时间为 t_0, 可

定义:

$$k_{\mathrm{rel}}(t)=\begin{cases}k' & (n_{\mathrm{a}}-1)T\leqslant t<(n_{\mathrm{a}}-1)T+t_0,\\ 0 & (n_{\mathrm{a}}-1)T+t_0\leqslant t<n_{\mathrm{a}}T,\end{cases}\quad n_{\mathrm{a}}=1,2\cdots. \tag{2}$$

转化为频率的函数:

$$k_{\mathrm{rel}}(\upsilon)=\begin{cases}k'\,t_0\upsilon, & t_0\leqslant T,\\ k', & T<t_0,\end{cases} \tag{3}$$

其中, k' 为单个动作电位作用下 SR 上释放 Ca^{2+}速率常数, 由 SR 上的通道密度等因素决定.

1.2.2 钙离子与肌钙蛋白(Tn)结合

由骨骼肌生理特征知, 细肌丝上每个 Tn 有 4 个 Ca^{2+}结合位点, 在 Tn 结合两个 Ca^{2+}后, Tm 构象变化, 分子马达做功使肌小节产生收缩[15]. 根据化学反应动力学原理, 用 $A\cdot T$, $A\cdot TCa$, $A\cdot TCa_2$ 分别表示 Ca^{2+}与 Tn 分离状态、单个以及两个 Ca^{2+}与 Tn 结合状态, 并设三种状态下的概率分别为 q_0 , q_1 , q_2 , 满足化学动力学方程[16]:

$$\begin{cases}\dot{q}_1=k_0[\mathrm{Ca}^{2+}]_{\mathrm{sp}}q_0-k_{-0}q_1,\\ \dot{q}_2=k_1[\mathrm{Ca}^{2+}]_{\mathrm{sp}}q_1-k_{-1}q_2,\\ q_0+q_1+q_2=1,\end{cases} \tag{4}$$

其中, k_0, k_{-0}, k_1, k_{-1} 为 Ca^{2+}分别表示与 $A\cdot T$, $A\cdot TCa$ 结合及分离的速率常数.

求解方程组(4), 稳态情况下细肌丝处于 $A\cdot T\cdot Ca_2$ 状态的概率 q_2 , 用 β 表示:

$$\beta=\frac{[\mathrm{Ca}^{2+}]_{\mathrm{sp}}^2}{[\mathrm{Ca}^{2+}]_{\mathrm{sp}}^2+[\mathrm{Ca}^{2+}]_{\mathrm{sp}}k_{-1}/k_1+k_{-0}k_{-1}/k_0k_1}. \tag{5}$$

β 表示结合了两个 Ca^{2+}的肌钙蛋白占总数的比例, 用来描述细肌丝的激活程度, 它是$[Ca^{2+}]_{sp}$ 的函数. 由(1)和(3)式, 已知动作电位频率可以计算$[Ca^{2+}]_{sp}$, 并由(5)式计算肌小节激活程度. 由此, 建立了动作电位频率与肌小节激活程度之间的函数关系式.

1.3 肌小节的收缩过程

肌小节收缩是分子马达在细肌丝上集体做功导致, 文献[11]中作者对分子马达集体特性有详细论述, 本文主要分析动作电位对马达集体工作过程的影响, 同时考虑了肌小节的被动属性. 现对建模过程作简要说明: 如图 2(a)所示, 以一根粗肌丝、细肌丝、Z 线与 M 线组成半个肌小节为对象进行建模, 粗肌丝

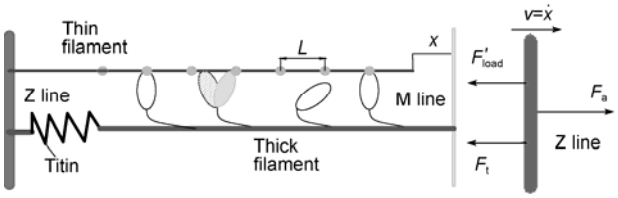

图 2 半个肌小节的简化结构图和 Z 线受力分析

上肌球蛋白马达数目为 n_0, 细肌丝上两个结合位点之间距离为 L, 马达一个工作周期具有 N个化学状态, 当动作电位激活肌小节后, Ca^{2+}与 Tn 结合使得马达开始工作, 通过构象变化推动 Z 线向 M 线方向运动, 令马达相对于粗肌丝前进的位移 x 为变量, $\rho_i(x,t)$ 表示其中第 m 个马达在 t 时刻处于状态 i 时位移 x 的概率密度函数, 一个周期分子马达前进位移为 L.

1.3.1 肌小节的动力学方程

如图 2(b)所示, 以肌小节中 Z 线为对象, Z 线与细肌丝、肌联蛋白连接, 细肌丝在向 M 线运动过程中受多个与之结合的分子马达作用, 分子马达集体对细肌丝和 Z 线的主动力为 F_{a}, 同时肌联蛋白对 Z 线也有弹性力 F_{t}, 在纳米尺度中, Z 线满足随机动力学方程[17]:

$$m_{\mathrm{z}}\ddot{x}(t)+\gamma_{\mathrm{z}}\dot{x}(t)=F_{\mathrm{a}}-F_{\mathrm{t}}-F'_{\mathrm{load}}+\sqrt{2\gamma_{\mathrm{z}}k_{\mathrm{B}}T}\,\varepsilon_{\mathrm{d}}(t), \tag{6}$$

其中, m_z , γ_z 分别为 Z 线的质量及阻尼系数, $\gamma_z=6\pi\eta r_z$, η 为液体黏性系数, r_z 为 Z 线半径. k_{B} 为 Boltzmann 常数, T 为热力学温度, $\varepsilon_{\mathrm{d}}(t)$ 为高斯白噪声. 根据 Z 线的几何尺寸, $m_z/\gamma_z\ll 1$ ns, 系统处于过阻尼溶液中, 考虑纳米尺度下的尺寸效应, 不计惯性项的影响, 考虑到 Z 盘的直径相对较大, 而彼此相连. 不计布朗力作用, Z 线的动力学方程:

$$\gamma_z\dot{x}(t)=F_{\mathrm{a}}-F_{\mathrm{t}}-F'_{\mathrm{load}}. \tag{7}$$

1.3.2 肌小节被动力

由于肌联蛋白是弹性体, 肌小节收缩时产生卷曲, 肌小节在不受激励情况下具有被动拉伸特性, 可用非线性黏弹性体进行描述[18], 在 Z 线端面上的被动力包括阻尼力与弹性力:

$$F_{\mathrm{p}}=A_{\mathrm{z}}\sigma_{\mathrm{t}}+\gamma_{\mathrm{z}}\dot{x}=k_{\mathrm{t}}\Delta x+\gamma_{\mathrm{z}}\dot{x}, \tag{8}$$

其中, A_z 为肌小节横截面积, σ_{t} 为肌联蛋白的非线性弹性应力, k_{t} 为肌联蛋白的弹性系数, Δx 为收缩量.

定义肌小节的被动应力:

$$\sigma_{\mathrm{p}}=\sigma_{\mathrm{t}}+6\eta\dot{x}/r_{\mathrm{z}}. \tag{9}$$

1.3.3　肌小节主动力

肌小节收缩产生的主动力是已与细肌丝结合的分子马达对细肌丝作用力, 根据统计力学特征[11]:

$$F_{\mathrm{a}}=\frac{A_{\mathrm{z}}\alpha\beta n_0 c}{s}\int_0^L x\rho(x,t)\mathrm{d}x, \tag{10}$$

其中, c 为分子马达的弹性系数, α表示粗肌丝与细肌丝的交叠程度, β表示肌小节的激活程度, s 为一根粗肌丝与其周围 6 根细肌丝构成的六边形面积, A_{z}/s 表示肌小节上所包含的粗肌丝数目. 用$\langle x\rangle=\int_0^L x\rho(x,t)\mathrm{d}x$表示位移变量 x 的一阶矩, 即粗肌丝上所有分子马达在细肌丝上的平均位移量, 定义肌小节的主动应力:

$$\sigma_{\mathrm{a}}=\frac{\alpha\beta n_0 c}{s}\langle x\rangle. \tag{11}$$

根据非平衡统计力学原理, $\rho_i(x,t)$ 满足 Fokker-Planck 方程[19]:

$$\frac{\partial\rho_i}{\partial t}=\frac{D}{k_{\mathrm{B}}T}\frac{\partial}{\partial x}\left[\left(\frac{\partial V_i}{\partial x}-F_{\mathrm{e}}\right)\rho_i\right]+D\frac{\partial^2\rho_i}{\partial x^2}+\sum_{j=1}^{N}k_{ij}\rho_j. \tag{12}$$

概率密度满足约束条件:

$$\rho(0,t)=\rho(L,t)=0,\ \int_0^L\rho(x,t)\mathrm{d}x=1. \tag{13}$$

方程(12)表示分子马达位移变量概率密度的速率方程, 其中, k_{ij} 表示分子马达从状态 i 跳转到状态 j 时的跃迁速率. 扩散系数 $D=k_{\mathrm{B}}T/\gamma_{\mathrm{m}}$, γ_{m} 为分子马达阻尼系数. $V_i(x,t)$ 表示分子马达在 i 状态下沿 x 方向的主动势能, 满足$V_i(x,t)=V_i(x+L,t)$. 不同于 Huxley 的速率方程, 考虑了负载力F_{e}的作用, 同时反映了分子马达一个周期的 N 个状态, 可更为准确地描述分子马达运行过程. 求解方程(12)可得到位移变量的概率分布情况, 从而用来计算肌小节收缩产生的主动力. 具体的计算方法参见文献[11].

结合(9)和(11)式, 肌小节主应力表示为

$$\sigma=\sigma_{\mathrm{a}}-\sigma_{\mathrm{p}}. \tag{14}$$

它反映肌小节主动收缩与被动黏弹性特性. 在已知分子马达和肌联蛋白弹性系数等参数情况下, 主动力主要受负载力、[*ATP*]及$[\mathrm{Ca}^{2+}]_{\mathrm{sp}}$ 影响. 由于$[\mathrm{Ca}^{2+}]_{\mathrm{sp}}$取决于动作电位频率和持续时间, 因此, 当负载和[*ATP*]一定时, 肌小节收缩力主要由动作电位决定.

1.4　肌小节串联与并联作用

由前所述, 如图 3 所示, 肌小节通过串联构成肌原纤维, 而肌原纤维并行排列组成肌纤维. 令肌纤维包含 m_{p}根肌原纤维, 单根肌原纤维包含 m_{q}个肌小节.

1.4.1　肌小节串联

肌原纤维上各个肌小节在静息状态下具有相同的长度、分子马达数目, 各串联的肌小节在其端面传递力相等, 其中的应力也相等:

$$\sigma_1=\sigma_2=\cdots=\sigma_g\cdots=\sigma_{m_{\mathrm{q}}}. \tag{15}$$

ⅰ) 肌小节被动拉伸: 肌小节没有被激活, 主动力为零, 作用在肌原纤维端面的负载力为 F'_{load}, 则其中第 g 个肌小节的初始伸长量 $\Delta x_g=F'_{\mathrm{load}}/k_{\mathrm{t}}$, 肌原纤维的总伸长量等于 $m_{\mathrm{q}}\Delta x_g$, 肌原纤维的总弹性刚度 $k_{\mathrm{q}}=k_{\mathrm{t}}/m_{\mathrm{q}}$.

ⅱ) 肌小节主动收缩: 当负载恒定、肌原纤维上肌小节均被激活情况下, 肌联蛋白的压缩量也就是 Z 线相对于 M 线的位移量, 在收缩稳定后第 g 个肌小节的收缩量 $\Delta x_g=(F_{\mathrm{a}}-F'_{\mathrm{load}})/k_{\mathrm{t}}$. 由于每个肌小节收缩量相同, 该肌原纤维的总收缩量为 $m_{\mathrm{q}}\Delta x_g$, 因此串联的肌小节数目越多, 产生的总收缩量越大, 相同时间内收缩速度也越大, 但是肌小节串联不改变肌肉收缩力大小.

1.4.2　肌原纤维并联

肌原纤维并行排列组成肌纤维. 肌原纤维并联, 总应力应当等于各个肌原纤维上应力之和:

$$\sigma_{\mathrm{T}}=\sum_{n=1}^{m_{\mathrm{p}}}\sigma_n. \tag{16}$$

ⅰ) 肌原纤维被动拉伸: 当负载、阻尼力相同时, 肌联蛋白的拉伸量相同, 肌原纤维并联后组成的肌纤维被动弹性刚度 $k_m=m_{\mathrm{p}}k_{\mathrm{t}}/m_{\mathrm{q}}$.

ⅱ) 肌原纤维主动收缩: 当肌小节均被激活时,

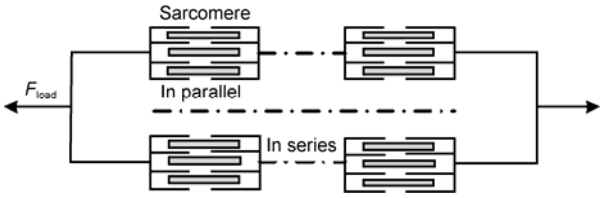

图 3　肌小节串并联

肌纤维收缩达到稳态后端面上的负载力 $F_{\rm load} = m_{\rm p}A_z\sigma_n$, $m_{\rm p}$个肌原纤维并联使得总输出力增大$m_{\rm p}$倍, 因此肌肉横截面积越大, 所含肌原纤维数越多, 则能够产生的收缩力也越大.

2 骨骼肌宏观力学特性分析

骨骼肌由肌小节通过串联和并联方式构成, 为了更准确地描述骨骼肌宏观力学性质, 将肌肉主动收缩与被动拉伸特性结合, 同时考虑负载、[*ATP*]、动作电位在骨骼肌收缩中的作用, 并基于Hill模型的基本结构, 本文提出的骨骼肌力学模型简化结构图如图4所示: 主动收缩单元由分子马达集体做功产生, 用 $F_{\rm a}^{\rm m}$表示主动力; 被动弹性单元主要受肌联蛋白性质及液体阻尼特性的影响, 用 $F_{\rm p}^{\rm m}$表示被动力; $l_{\rm m}$为沿肌纤维轴向长度.

2.1 肌肉收缩力

骨骼肌收缩力学方程描述如下, 肌肉收缩力由主动力 $F_{\rm a}^{\rm m}$与被动力 $F_{\rm p}^{\rm m}$两部分构成, 与负载力相等:

$$\begin{cases} F_{\rm m} = F_{\rm a}^{\rm m} - F_{\rm p}^{\rm m}, \\ F_{\rm a}^{\rm m} = \dfrac{A\alpha\beta n_0 c}{s}\displaystyle\int_0^L x\rho(x,t){\rm d}x, \\ F_{\rm p}^{\rm m} = k_{\rm m}\Delta l_{\rm m} + \gamma v, \end{cases} \tag{17}$$

其中, A为骨骼肌上所有肌纤维的生理横截面积; α表示粗肌丝与细肌丝的交叠程度, 与骨骼肌初始长度相关; β表示肌肉激活程度, 取决于肌浆中 Ca^{2+}浓度, 与动作电位频率相关; $\rho(x,t)$ 满足约束方程(12), 与肌浆中[*ATP*]、负载力相关; 被动弹性单元的总弹性系数 $k_{\rm m} = m_{\rm p}k_{\rm t}/m_{\rm q}$, 总黏性系数 $\gamma = 6\pi\eta r$, r 为肌肉横截面半径, 满足 $A = \pi r^2$.

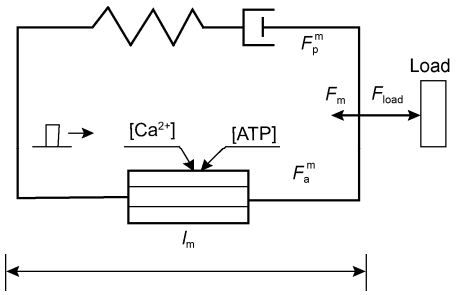

图 4 骨骼肌简化结构图

2.2 肌肉收缩速度

肌小节的收缩速度, 即 Z 线相对于 M 线的平均速度, 主要取决于分子马达对细肌丝做功的快慢:

$$v_{\rm s} = \frac{{\rm d} < x(t) >}{{\rm d}t} = \frac{{\rm d}}{{\rm d}t}\frac{1}{n_0}\sum_{m=1}^{n_0} x_m(t). \tag{18}$$

骨骼肌收缩速度, 即骨骼肌收缩长度变化量与收缩时间 Δt 比值, 肌肉长度等于其中最长的肌原纤维长度, 为肌小节串联长度之和, 收缩长度也是各肌小节收缩长度之和 $\Delta l_{\rm m} = m_{\rm q}\Delta x_g$. 肌肉收缩速度等于各肌小节收缩速度之和:

$$v = \Delta l_{\rm m}/\Delta t = m_{\rm q}\Delta x_g/\Delta t = m_{\rm q}v_{\rm s}. \tag{19}$$

骨骼肌收缩速度的影响因素有肌肉的类型、初始长度、$[Ca^{2+}]_{\rm sp}$、[*ATP*]和负载力.

2.3 肌肉输出功率

当有负载力作用时, 肌肉收缩克服外力而做功, 其消耗的化学能转化为热量和机械功, 肌肉收缩的输出功率是指肌肉收缩力与收缩速度的乘积:

$$W = F_{\rm m}v. \tag{20}$$

综上所述, 根据骨骼肌激活收缩动态过程建立了骨骼肌收缩力学模型, 在已知肌肉物理及结构参数、[*ATP*]、外负载时, 可以根据动作电位的特征计算肌肉力、收缩速度以及功率.

3 结果讨论

由于一个运动神经元及其轴突所支配的肌纤维构成一个运动单位, 该肌纤维受同一动作电位作用, 具有相同的收缩特性, 现以一个运动单元中肌纤维为例进行计算说明. 令该肌纤维的面积为 1 cm^2, 长度为 5 cm, 主要参数如表 1 所示, 参数来自于文献中骨骼肌的生理学数据.

表 1 肌小节和肌纤维特征参数[14, 20, 21, 24]

$r_{\rm m}$	$\gamma_{\rm m}$	$k_{\rm B}T$	s	n_0
3.5 nm	75 pN ns/nm	4.1 pN nm	1.374×10^3 nm^2	150
c	L	D	$n_{\rm ca}$	k'
0.7 pN/nm	36 nm	5.47×10^7 nm^2/s	2 μM	0.32 $\mu M^{-2}\,s^{-1}$
k_0	k_{-0}	k_1	k_{-1}	$f_{\rm m}$
1.77×10^8 $M^{-1}\,s^{-1}$	1544 s^{-1}	0.885×10^8 $M^{-1}\,s^{-1}$	17.1 s^{-1}	280 $\mu M^{-1}\,s^{-1}$

3.1　动作电位与钙离子浓度关系

生理条件下, 肌浆网中$[Ca^{2+}]_{SR}$ 约为 1500 μM, 而静息状态下$[Ca^{2+}]_{sp}$ 为 0.1 μM, 单次动作电位持续时间 t_0 由运动神经元及肌纤维膜的性质决定, 不同类型的肌肉持续时间由所不同, 取 t_0 等于 2 ms, 动作电位的最大频率为 500 Hz. 由(1)和(3)式计算单次动作电位作用下肌浆中 Ca^{2+}浓度变化如图 5 所示; 当动作电位激活 SR, Ca^{2+}通道被打开, Ca^{2+}释放进入肌浆, $[Ca^{2+}]_{sp}$ 快速增加到峰值约为 1.6 μM, 当动作电位停止作用后, 一方面 SR 上 Ca^{2+}通道关闭, 同时 Ca^{2+}泵将肌浆中 Ca^{2+}运送进入 SR, $[Ca^{2+}]_{sp}$ 逐渐减小到静息值.

不同频率的动作电位作用, $[Ca^{2+}]_{sp}$ 随时间的变化曲线如图 6 所示. 当频率为 10 Hz, $[Ca^{2+}]_{sp}$ 在 1 s 内重复变化 10 次, 由于在下一个电脉冲来到之间, Ca^{2+}浓度已减小到静息值, 浓度与单次作用时的变化情况相同; 当频率增大到 100 Hz, 此时由于 Ca^{2+}通道在下一个动作电位来到前尚未关闭, 因此, 肌浆中 Ca^{2+}浓度逐渐增加并出现融合, 大小在 2 μM 附近上下波动; 继续增加动作电位频率到 200 Hz, Ca^{2+}浓度趋向 4 μM, 上下波动幅度减小; 当频率等于 500 Hz, 此时动作电位周期等于持续时间, 肌浆网上的 Ca^{2+}通道一直打开, $[Ca^{2+}]_{sp}$ 在很短时间内增加到最大值 10 μM, 并趋向饱和. 因此, 随着动作电位频率的增加$[Ca^{2+}]_{sp}$从 0.1 μM 增大到 10 μM, 增大约 100 倍. 生理条件下人体肌浆中 Ca^{2+}浓度通常在 0.1~10 μM 之间变化[23], 说明所选取物理参数的合理性.

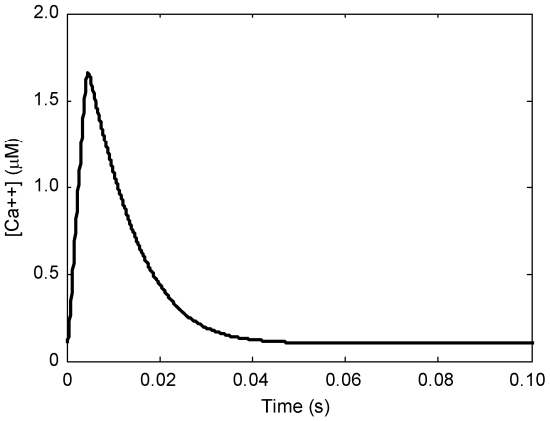

图 5　单个动作电位作用时 Ca^{2+}浓度变化曲线

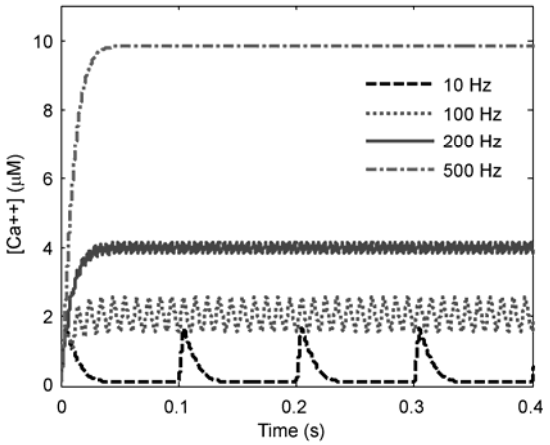

图 6　不同频率动作电位作用时 Ca^{2+}浓度变化曲线

3.2　动作电位与肌肉主动力关系

影响肌肉力的因素包括肌肉力学及结构参数、$[ATP]$、外负载及动作电位, 本文主要分析动作电位对主动收缩力的影响. 由肌小节并联特性知, 肌纤维产生的肌力与其面积成正比, Ikai 等人[22]通过超声实验测量人体单位面积肌肉的最大收缩力 F_{max} 约为 40~100 N/cm^2, 1 cm^2 的肌纤维包含的粗肌丝数约为 7.28×10^{10}, 令端面的负载力 F_{load} 为 22 N, 每个分子马达平均受 2 pN 负载, 此时肌纤维处于静息的最佳长度(α=1), 计算最大主动力 F_{max} 约 56.4 N, 处于实验数据范围内. 以肌肉主动力与最大收缩力比值 F_a/F_{max} 为纵坐标, 计算肌肉主动力与动作电位频率的变化趋势如图 7 所示. 从 7 图中看出, 随着动作电位频率的增大主动收缩力逐渐增大, 在低频阶段肌肉力的上升速度较快, 当频率超过 100 Hz 后, 肌肉力的增速变缓, 在高频阶段, 即频率大于 400 Hz 后,

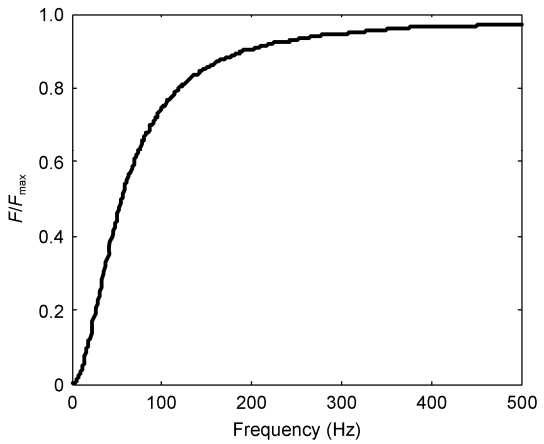

图 7　肌肉主动力与动作电位频率之间关系

收缩力趋向最大值, 此时肌纤维已处于最大激活状态, 肌纤维中的所有分子马达均可以参与做功. 另外, 从图 7 中可知频率与肌肉主动力变化曲线与 Sigmoid 函数类似, 相关的实验证明将在论文[23]中展开.

不同频率时肌纤维主动力随时间变化如图 8 所示; 频率为 1 Hz 时, 在 1 s 内单个动作电位作用肌肉产生一次单收缩(Twitch), 其变化趋势与 Ca^{2+}浓度类似, 肌肉力先增大到峰值后减小到零, 不同的是肌肉力的上升时间持续约 50 ms, 而 Ca^{2+}浓度上升时间要快很多, 这是由于 Ca^{2+}与肌钙蛋白结合到分子马达开始工作并产生力需要消耗时间. 当频率继续增大, 肌肉力出现融合现象, 这与文献[24]描述特征一致, 因此, 肌肉力等于所有单次动作电位产生单收缩力的叠加, 当频率达到 500 Hz 后, 肌肉力也达到最大值, 表现为强直收缩.

3.3 动作电位与收缩速度关系

影响收缩速度的因素包括动作电位、肌肉的类型、初始长度、[*ATP*]和负载等, 现在主要讨论动作电位频率与收缩速度之间关系. 若单个肌小节长度为 2.5 μm, 长度为 5 cm 肌纤维包含 2×10^4 个肌小节, 令 F_{load}=22 N, 肌浆中[*ATP*]=10 μM, [*ATP*]处于饱和状态, 不考虑肌肉疲劳等因素的影响, 计算动作电位频率与收缩速度之间变化情况如图 9, 动作电位频率逐渐增大时, 收缩速度增加较快, 在动作电位频率增加到 500 Hz 后, 速度不再增加并趋向稳定, 大小约为 2.37 cm/s. 如图 10 所示, 在频率都为 500 Hz 时, 改变负载力的大小, 随着负载力逐渐增加, 收缩速度在逐渐减小. 当负载力大于 55 N 后, 收缩速度减小到零, 说明此时负载力与肌肉主动收缩力达到平衡.

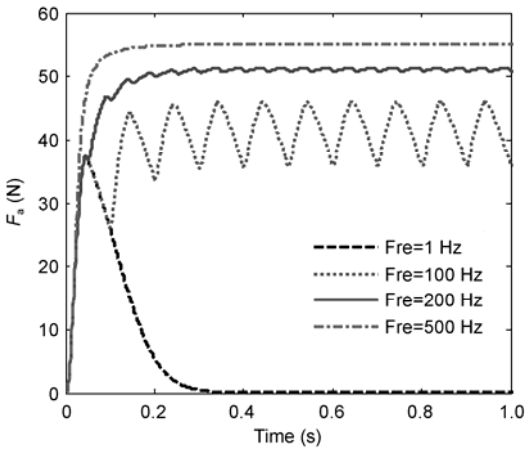

图 8 不同频率动作电位作用时肌肉主动力变化曲线

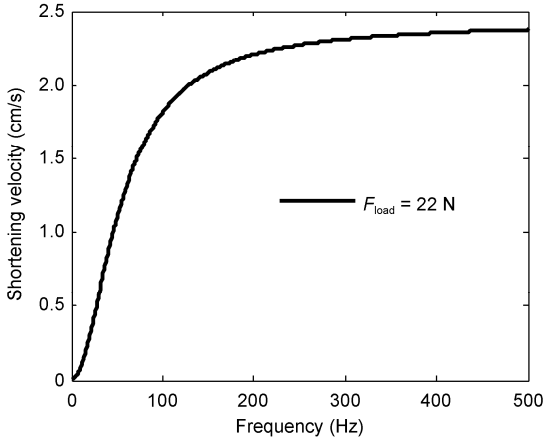

图 9 动作电位频率与收缩速度之间关系

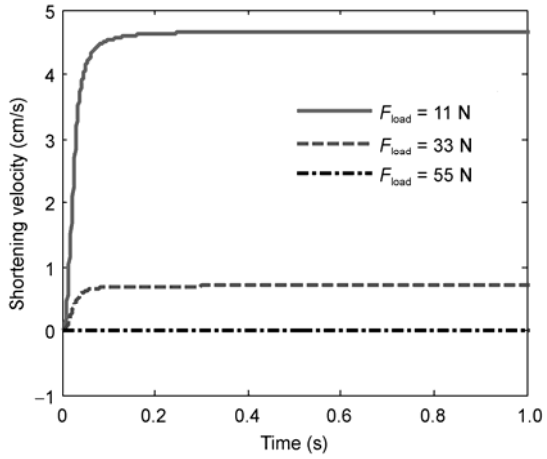

图 10 同一频率、不同负载作用时收缩速度变化曲线

3.4 动作电位与输出功率关系

肌肉收缩的输出功率与动作电位频率、负载力的三维曲面如图 11 所示, 从图 11 中可知, 输出功率随着负载力的增加先增大后减小, 负载力为 21 N 时输出功率达到最大值, 当负载达到肌纤维的最大主动力后, 输出功率将减小到零, 收缩速度减小到零. 在相同负载情况下, 动作电位频率增大, 输出功率也逐渐增大, 在高频段趋向稳定值, 因此, 增加刺激频率可提高肌肉的输出功率. 由肌小节串并联特性知, 较长的肌纤维收缩范围大速度更快, 横截面积较大的肌肉产生主动收缩力也越大, 所以肌肉的最大输出功率与体积成正比. 这些特性在肌肉生理学实验上已经得到证实[24], 说明了理论建模方法的有效性.

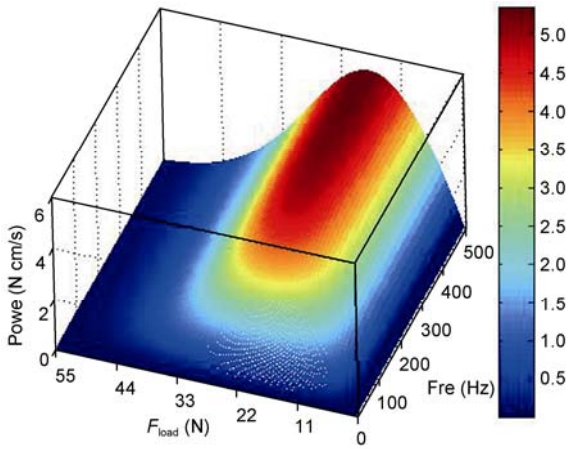

图 11　输出功率与动作电位频率、负载力之间关系

4　结论

针对骨骼肌从激活到收缩整个过程，利用统计力学方法分析分子马达集体运行特性，考虑肌小节的串并联作用，从微观到宏观构建了反映骨骼肌收缩特性的力学模型，该模型建立了动作电位频率与肌肉宏观力学属性之间的函数关系，通过数值模拟可知主动收缩力随着动作电位频率增加而增大，当动作电位达到最大频率后，肌肉被全部激活，主动力达到最大值；动作电位频率的增加使收缩速度、输出功率也逐渐增大并趋向极值，而随着负载力的增加，功率先增大后减小；肌小节串联不改变肌肉收缩力大小，但收缩长度、收缩速度会倍增，肌小节并联使肌肉最大收缩力增加，与肌肉横截面积成正比，而肌肉最大输出功率与其体积成正比例关系．上述内容对揭示人体肌肉收缩特征和开展模型在康复工程中应用研究具有一定的理论意义．

参考文献

1　Fung Y C. Biomechanics: Mechanical Properties of Living Tissues. 2nd ed. New York: Springer-Verlag, 1993. 392–424
2　Hill A V. The heat of shortening and the dynamic constants of muscle. Proc R Soc Lond B, 1938, 126: 136–195
3　李永胜, 张全有, 陈维毅. 骨骼肌收缩的本构模型. 太原理工大学学报, 2005, 36(6): 760–764
4　Zajac F E. Muscle and tendon: Properties, models, scaling, and application to biomechanics and motor control. Crit Rev Biomed Eng, 1989, 17: 359–411
5　李晓杰, 姜力, 闫鸿浩, 等. 变应变率下的肌肉本构方程. 医学生物力学, 2007, 22(3): 273–276
6　Huxley H E, Hanson J. Changes in the cross-striations of muscle during contractions and stretch and their structural interpretation. Nature, 1954, 173: 973–976
7　Huxley A F, Niedergerke R. Structural changes in muscle during contraction. Nature, 1954, 173: 971–973
8　Huxley A F. Muscle structure and theories of contraction. Prog Biophys Biophys Chem, 1957, 7: 255–318
9　Zahalak G I, Motabarzadeh I. A re-examination of calcium activation in Huxley cross-bridge model. J Biomech Eng, 1997, 119: 20–29
10　Piazzesi G. Mechanism of force generation by myosin heads in skeletal muscle. Nature, 2002, 415: 659–662
11　殷跃红, 郭朝. 分子马达集体运行机制及肌小节动态力学模型. 中国科学: 技术科学, 2011, 41(11): 1533–1540
12　Linke W A, Ivemeyer M, Mundel P, et al. Nature of PEVK-titin elasticity in skeletal muscle. Proc Natl Acad Sci USA,1998, 95: 8052–8057
13　Spudich J A. The myosin swinging cross-bridge model. Nat Rev Mol Cell Biol, 2001, 2(4): 387–392
14　Dorgan S J, O'Malley M J. A mathematical model for skeletal muscle activated by N-let pulse trains. IEEE Trans on Rehab Eng, 1998, 6(3):286–299
15　Tam B K, Shin J H, Pfeiffer E, et al. Calcium Regulation of an Actin Spring. Biophys J, 2009, 97: 1125–1129
16　Stein R B, Bobet J, Oguztoreli M N, et al. The kinetics relating calcium and force in skeletal muscle. Biophys J, 1988, 54: 705–717
17　Lan G H, Sun S X. Dynamics of myosin-driven skeletal muscle contraction: I. Steady-state force generation. Biophys J, 2005, 88: 4107–4117
18　Edman K A P. Non-linear myofilament elasticity in frog intact muscle fibres. J Exp Biol, 212, 2009: 1115–1119
19　Xing J H, Wang H, Oster G. From continuum Fokker-Planck models to discrete kinetic models. Biophys J, 2005, 89: 1551–1563
20　Baylor S M, Hollingworth S. Calcium indicators and calcium signalling in skeletal muscle fibres during excitation-contraction coupling. Prog Biophys Mol Biol, 2011, 105: 162–179
21　Maclntosh B R, Gardiner P F, McComas A J. 余志斌, 李全, 徐彭涛, 等, 主译. 骨骼肌: 结构与功能. 西安: 第四军医大学出版社, 2010. 151–175
22　Ikai M, Fukunage T. Calculation of muscle strength per unit cross sectional area of human muscle by means of ultrasonic measurement. Int Z Angew Physiol, 1968, 26: 26–32
23　殷跃红, 陈幸. 骨骼肌收缩的生物电化学变频调控原理——基于分子马达运行机制的骨骼肌生物力学原理(II). 中国科学: 技术科学, 2012, 42 (已接收)
24　Nordin M, Frankel V H. 邝适存, 郭霞, 主译. 肌肉骨骼系统基础生物力学. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008. 100–111