

doi:10.3969/j.issn.1672-5565.2013.02.16

# 肌球蛋白工作循环的机械化学偶联模型

彭艳辉,何东力

(通辽市第一中学,内蒙古 通辽 028000)

**摘要:**目前在众多的分子马达中对骨骼肌肌球蛋白的研究较多,本文对肌球蛋白的结构、工作循环机制以及单分子动力学性质进行了探索。同时,对各种生化条件下肌纤维的收缩性质进行了测试。将 Houdusse 和 Sweeney 给出的机械化学偶联模型简化成一个新的四态模型,通过对定态时肌球蛋白态分布的研究,证明了简化模型的合理性。

**关键词:**分子马达;肌球蛋白;肌动蛋白;机械化学偶联;动力冲程

**中图分类号:**Q343.1+5 **文献标识码:**A **文章编号:**1672-5565(2013)-02-158-03

## The actomyosin ATPase cycle model of the collective myosins

PENG Yan-hui, HE Dong-li

(No 1 Middle School of Tongliao, Tongliao 028000, China)

**Abstract:** At present myosin was studied most widely in all molecular motors. The structure of myosin, the actin-activated myosin ATPase cycle and the single molecular mechanics on myosin had been investigated thoroughly. Meantime the property of the myofibril contraction under different biochemistry conditions had been tested. Based on the studies of Houdusse and Sweeney, we proposed a simplified four-state model. After the analysis of myosin concentration in stationary state, the rationality of the model can be proved.

**Keywords:** Molecule Motor; Myosin; Actin; The Actin-activated Myosin ATPase Cycle; Power Stroke

## 1 引言

从1957年A F Huxley在肌肉收缩方面所做的开拓性工作至今,对分子马达的研究正在一个广阔的前沿进行,并取得了许多突破性进展,目前对骨骼肌肌球蛋白的研究最多<sup>[1]</sup>。1993年,Ivan Rayment等人利用X射线衍射给出了分辨率为2.8的肌球蛋白头部的三维结构,肌球蛋白头部的一个显著特征就是长约85的螺旋从头的后部一直延伸到重链的COOH末端<sup>[2]</sup>。这个螺旋被认为是肌球蛋白工作的动力“杠杆”,常把肌球蛋白头部的这个杠杆部分称为杠杆臂。ATP水解的自由能使组成粗丝的肌球蛋白和组成细丝的肌动蛋白间发生周期性的结合与分离,杠杆臂发生摆动分子马达产生构象变化,完成肌肉的收缩<sup>[3]</sup>。1994年Spudich综合分析了关于肌肉的离体分析、分子遗传学及结构生物学三方面

的研究结果,提出了由肌动蛋白激活的肌球蛋白水解ATP循环过程的机械化学偶联,模型中肌动球蛋白存在四个强结合态,杠杆臂的摆动发生在肌球蛋白与肌动蛋白强结合态形成之后,这个模型的提出为以后研究肌球蛋白的机械化学偶联提供了基础<sup>[4]</sup>。在我国有人给出了肌球蛋白工作循环的一个新机械化学偶联模型,在这个模型中杠杆臂的摆动发生在肌球蛋白与肌动蛋白弱结合态,在此模型基础上给出的肌肉态方程对肌肉自发振动的实验结果给予了很好的理论解释<sup>[5]</sup>。2001年,Houdusse和Sweeney仔细分析了肌动蛋白的肌球蛋白结合域的构象,认为杠杆臂的摆动发生在肌球蛋白与肌动蛋白弱结合态,杠杆臂的摆动并不直接伴随力的产生<sup>[6]</sup>。杠杆臂的摆动得到了实验的证实<sup>[7]</sup>,然而摆动发生在强结合态还是弱结合态仍有争议。对于同一问题,不同的实验给出不同的结果,各种肌肉离体收缩实验结果缺乏合理的理论解释。本文就根据

收稿日期:2012-11-02;修回日期:2012-11-26.

作者简介:彭艳辉,女,蒙古族,内蒙古通辽市人,硕士研究生,中学一级教师,主要研究方向:生物物理,E-mail: Pengyanhui2008@126.com.

Houdusse 等人提出的机械化学偶联模型,给出了一个简化的四态模型,并用一系列化学动力学方程进行描述,分别分析化学动力学方程在定态和非定态两种情况,合理的解释了肌肉收缩的实验结果,从而给出了一个可以解释肌肉离体收缩实验结果的机械化学偶联模型。

## 2 模型

Houdusse 和 Sweeney 将肌球蛋白杠杆臂摆动前的态称为过渡态,摆动后的态称为近僵直态。肌球蛋白处于过渡态和近僵直态时其肌动蛋白结合域的构象是不同的<sup>[6]</sup>。2001 年,Houdusse 等人仔细分析了肌动蛋白的肌球蛋白结合域的构象,认为只有处于近僵直态的肌球蛋白才有可能与肌动蛋白形成强结合态。依据 Houdusse 和 Sweeney 提出的肌球蛋白工作循环中的机械化学偶联,我们给出了一个简化的四态模型(见图 1)。

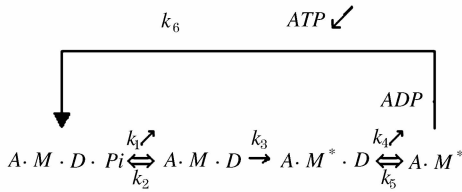
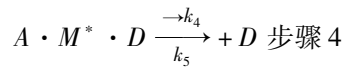
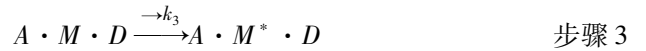
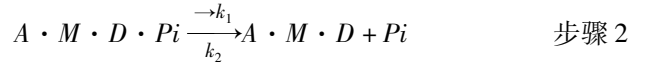
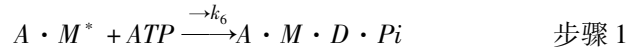


图 1 肌球蛋白工作循环的四态模型  
Fig.1 Four - state kinetic model of the actin - activated myosin ATPase cycle

其中 M:表示肌球蛋白(myosin);A:表示肌动蛋白(actin);D:表示 ADP;Pi:表示无机磷酸盐;\*:表示肌球蛋白同肌动蛋白处于强结合态。在这个模型中,肌球蛋白存在两个弱结合态和两个强结合态。(1)A · M · D · Pi:表示肌球蛋白将 ATP 水解成 ADP 和 Pi,同肌动蛋白丝处于弱结合态,杠杆臂处于过渡态。(2)A · M · D:表示肌球蛋白同肌动蛋

白丝处于弱结合态,Pi 已经释放,杠杆臂处于近僵直态。(3)A · M\* · D:表示肌球蛋白同肌动蛋白丝处于强结合态,动力冲程发生在这一态。(4)A · M\*:表示肌球蛋白同肌动蛋白丝处于强结合态,ADP 已经释放。

根据图 1,可以写出肌球蛋白工作循环过程的化学反应方程式:



## 3 模型的合理性分析

根据化学反应方程式,肌球蛋白工作循环的化学动力学方程为:

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= k_2 a_3 x_2 + k_6 a_1 x_4 - k_1 x_1 \\ \frac{dx_2}{dt} &= k_1 x_1 - k_2 a_3 x_2 - k_3 x_2 \\ \frac{dx_3}{dt} &= k_3 x_2 + k_5 a_2 x_4 - k_4 x_3 \\ \frac{dx_4}{dt} &= k_4 x_3 - k_5 a_2 x_4 - k_6 a_1 x_4 \end{aligned} \quad (1)$$

其中溶液中 ATP、ADP 和 Pi 的浓度分别为 [ATP] = a<sub>1</sub>, [ADP] = a<sub>2</sub>, [Pi] = a<sub>3</sub>, 处于各个态的肌球蛋白的分子浓度为 [A · M · D · Pi] = x<sub>1</sub>, [A · M · D] = x<sub>2</sub>, [A · M\* · D] = x<sub>3</sub>, [A · M\*] = x<sub>4</sub>。当定态时处于各态的肌球蛋白分子浓度总和应为常数

$$x_1 + x_2 + x_3 + x_4 = a \quad (2)$$

求解方程的定态解为

$$\begin{aligned} x_1 &= \frac{aa_1 a_3 k_2 k_4 k_6 + aa_1 k_3 k_4 k_6}{k_1 k_3 k_4 + a_2 k_1 k_3 k_5 + a_1 k_1 k_3 k_6 + a_1 k_1 k_4 k_6 + a_1 a_3 k_2 k_4 k_6 + a_1 k_3 k_4 k_6} \\ x_2 &= \frac{aa_1 k_1 k_4 k_6}{k_1 k_3 k_4 + a_2 k_1 k_3 k_5 + a_1 k_1 k_3 k_6 + a_1 k_1 k_4 k_6 + a_1 a_3 k_2 k_4 k_6 + a_1 k_3 k_4 k_6} \\ x_3 &= \frac{aa_2 k_1 k_3 k_5 + aa_1 k_1 k_3 k_6}{k_1 k_3 k_4 + a_2 k_1 k_3 k_5 + a_1 k_1 k_3 k_6 + a_1 k_1 k_4 k_6 + a_1 a_3 k_2 k_4 k_6 + a_1 k_3 k_4 k_6} \\ x_4 &= \frac{ak_1 k_3 k_4}{k_1 k_3 k_4 + a_2 k_1 k_3 k_5 + a_1 k_1 k_3 k_6 + a_1 k_1 k_4 k_6 + a_1 a_3 k_2 k_4 k_6 + a_1 k_3 k_4 k_6} \end{aligned} \quad (3)$$

假设所有与肌动蛋白丝处于强结合态的肌球蛋白对肌肉收缩张力的贡献都一样,则肌肉产生的力

F 为

$$F = K([A \cdot M^* \cdot D] + [A \cdot M^*])$$

$$K = \frac{aa_2k_1k_3k_5 + aa_1k_1k_3k_6 + ak_1k_3k_4}{k_1k_3k_4 + a_2k_1k_3k_5 + a_1k_1k_3k_6 + a_1a_2k_2k_4k_6 + a_1k_3k_4k_6} \quad (4)$$

(4)式表明[ADP]和[Pi]对F的影响是不一样的。F随[Pi]增大而减小,但F随[ADP]的增大而增大。Zhe Lu在对兔腰肌纤维的实验中指出,当ADP的浓度从0.05mmol ~ 0.5mmol变化到后,肌纤维产生的张力增加约19%<sup>[8]</sup>。为了进一步证明模型的结果,我们计算一下(4)式中力随ADP变化的情况。

依据文献[8]、[9],上式中的速率常数及有关物质浓度取值如下:

$$k_1 = 8s^{-1}, k_2 = 1M^{-1}s^{-1}, k_3 = 2s^{-1}, k_4 = 25s^{-1}, \\ k_5 = 10^6M^{-1}s^{-1}, k_6 = 10^6M^{-1}s^{-1}, a_1 = 5 \times 10^{-3}M, a_2 = \\ 0.05 \times 10^{-3}M, a_3 = 0.05 \times 10^{-3}M。$$

我们将数据代入(4)式中力F的方程得到当ADP的浓度从0.05mM变化到0.5mM后,肌纤维产生的张力从0.060 997 3Ka增加到0.066 048 7Ka,增加了8.28%,与实验结果基本相符。

为了了解处于四个态中肌球蛋白分子浓度的比例,将上面的数值代入(3)式,得到

$$\begin{aligned} [A \cdot M \cdot D \cdot Pi] &= x_1 = \frac{0.25}{1.3304}a \\ [A \cdot M \cdot D] &= x_2 = \frac{1}{1.3304}a \\ [A \cdot M^2 \cdot D] &= x_3 = \frac{0.08}{1.3304}a \\ [A \cdot M^*] &= x_4 = \frac{0.0004}{1.3304}a \end{aligned} \quad (5)$$

从(5)式可以看出,在所有与肌动蛋白丝处于结合态的肌球蛋白分子中,强结合态的分子约占

6%。 $[A \cdot M^*]/[A \cdot M^* \cdot D] = 1/200$ ,处于僵直态的肌球蛋白远少于能发生动力冲程态的肌球蛋白,这种分布有利于肌肉的收缩。这也说明了Houdusse和Sweeney模型的合理性。

#### 参考文献(References)

- [1] Mooseker MS, Cheney RE. Unconventional myosin[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 1995,11:633.
- [2] Rayment I, Rypniewski WR, Schmidt-Base K, Smith R, Tomchik DR, Benning MM, Winkelmann DA, Wesenberg G, Holden HM. Three-dimensional structure of myosin subfragment-1; a molecular motor[J]. Science, 1993,261:50.
- [3] Chen Y, Yan B, Chalovich JM, Brenner B. Theoretical kinetic studies of models for binding myosin subfragment-1 to regulated actin; Hill model versus geeves model[J]. Biophys J, 2001,80:2338.
- [4] Spudich JA. How molecular motor works[J]. Nature, 1994,372:515.
- [5] 郭维生,罗辽复.肌球蛋白工作循环的一个新模型[J].生物化学与生物物理进展,2003,30:216.
- [6] Houdusse A, Sweeney HL. Myosin motors: missing structures and hidden springs[J]. Current Opinion in Structural Biology, 2001,11:182.
- [7] Suzuki Y, Yasunaga T, Ohkura R, Wakabayashi T, Sutoh K. Swing of the lever arm of a myosin motor at the isomerization and phosphate-release steps[J]. Nature, 1998,396:380.
- [8] Zhe lu, Darl R Swartz, Joseph M Metzger, Richard L Moss, Jeffrey W Walker. Regulation of force development studied by photolysis of caged ADP in rabbit skinned psoas fibers[J]. Biophys J, 2001,81:334.
- [9] Eisenberg E, Hill TL, Chen YD. Cross-bridge model of muscle contraction[J]. Biophys J, 1980,12:195.

(上接第152页)

- [6] David, LHuber, W, Granovskaia, M, Toedling, J, Palm, C J, Bokfin, L, Jones, T, Davis, R W, Steinmetz, L M, A high-resolution Map of Transcription in the Yeast Genome[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006,103(14):5320-5325.
- [7] VEERLA, S., M. Ringner and M. Hoglund, Genome-wide Transcription Factor Binding Site/Promoter Databases for the Analysis of Gene Sets and Co-occurrence of Transcription Factor Binding Motifs[J]. BMC Genomics, 2010,11:145-150.

- [8] Heather E. Peckham Robert E. Thurman, Yutao Fu, John A. Stamatoyannopoulos, William Stafford Noble, Kevin Struh and Zhiping Weng, Nucleosome Positioning Signals in Genomic DNA[J]. Genome Res, 2007,17(8):1170-1177.
- [9] Ronen Sadeh, and David Allis, Genome-wide "re"-modeling of Nucleosome Positions[J]. Cell, 2011,147(2):263-266.
- [10] Stefan Washietl, Rainer Machne and Nick Goldman Evolutionary Footprints of Nucleosome Positions in Yeast[J]. Trends Genet, 2008,24(12):583-587.