

筋収縮機構の新しいモデル

665-0875 宝塚市中筋山手3-6-24

三井利夫

Proposed mechanism of muscle contraction

Nakasuji-Yamate 3-6-24, Takarazuka, 665-0875, Japan

Mitsui Toshio

The model for muscle contraction proposed by the present author (*Adv. Biophys.* **36** (1999) 107-158) is surveyed, putting emphasis to elucidate its basic ideas.

A thermodynamical relation which any models for muscle contraction should accord with is presented. The power stroke model of Huxley and Holmes has a difficulty to satisfy this requirement and the new model is proposed from a completely different view point. The following matters are discussed and explained. (1) The model-free thermodynamical relation. (2) The intensities of X-ray equatorial Bragg reflections by contracting muscle are independent of the shortening velocity. (3) A single myosin head moves by the step of about 5 nm in vitro experiment. (4) Deformation of the myosin head suggested by X-ray structure analysis should occur during the force production. (5) The tension dependence of muscle stiffness. (6) The force-velocity relation (the double-hyperbolic force-velocity relation reported by Edman). (7) The energy liberation rate including Fenn effect. (8) The isometric tension transient. (9) The isotonic velocity transient. (10) Relation between the force production and chemical reaction. (11) The merit that a myosin molecule has two heads.

目次

1. まえおき
2. モデルが説明しなくてはならない実験データ
3. 新しいモデルの特徴
4. Huxley モデルの基本的困難
 - 4.1 Model free な熱力学的関係式
 - 4.2 Huxley モデルの基本的な矛盾
5. 新しいモデルの構築
 - 5.1 結合ミオシン頭部数一定の仮定
 - 5.2 構造極性の電氣的, 力学的性質への影響
 - 5.3 ミオシン頭部とアクチンフィラメントの相互作用ポテンシャル
 - 5.4 単一ミオシン頭部は通常 5 nm 程度移動して停止する
 - 5.5 変長収縮の場合ミオシン頭部は結合したまま移動すると仮定

- 5.6 変長収縮中のミオシン頭部の相互作用の表現法
 - 5.7 クロスブリッジ弾性の非線形性と弱結合ミオシン頭部
 - 5.8 ミオシン頭部の移動と頭部の変形
6. 実験データの説明
 7. 議論
 - 7.1 エネルギーの流れ
 - 7.2 ミオシン頭部が双頭であることの利点
 - 7.3 頭部の移動距離についてのいろいろのデータは互いに矛盾するものではない
 - 7.4 ミオシン頭部の協力的相互作用と関連して
 8. まとめ
- 参考文献

1. まえおき

本誌の前号にべん毛モーターについての論文 [1] が載り、続いて何か書くようにとのお奨めがあり、夏の学校での筋肉の講義のテキスト [2] とその補足 [3] を敷衍して書かせていただくことにする。

生物機能の理論の最高の傑作は神経興奮の Hodgkin-Huxley の現象論であろう。かつてこの理論を基礎方程式から数値計算で丁寧に検討したことがあるが [4]、神経興奮に関するほとんど全ての実験データを統一的に説明する見事さに感嘆した。その頃フォトン・ファクトリーの建設が始まり、動的構造解析の重要テーマとして、筋収縮の研究が取り上げられ、多くの方々の努力で筋肉用の回折計ができた。筆者も多少関係し、それが縁で筋肉の理論の論文も読んだ。しかし筋収縮の Huxley の power stroke モデルからは Hodgkin-Huxley の理論のような満足感は得られなかった。物理学者としての感覚からは、power stroke モデルは、(57年モデルを除いては) 定性的な議論から実験式をつくり現象毎に ad hoc にパラメータを導入して curve fitting をするといった場合が多く、統一的な理論という感じを受けなかった。

それで Huxley モデルのもたらしたいろいろの先入観を捨てて、物理学の常道に沿って実験データの熱力学的解析から問題を考えてみたところ、Huxley モデルには基本的な矛盾があることが明らかになり、全く別の観点から現象を眺めて実験データを統一的に記述するモデルをつくることに努めた。その結果はまとめて Adv. Biophys. に述べた [5]。[2,3] は [5] の解説であり、その後受けた質問なども考慮してこの原稿を書いている。なお [5] の基礎となった英文論文としては [6,7] があるが、[6] の論述で基礎とした実験データはその後改変され、また [7] は頁数の制約からあまり意を尽くしていないので、以下では主に [5] に準拠しながら議論する。著者名と年号で引用する文献についても [5] の引用文献表を参照されたい。なお、[5] の計算の一部は [8] により詳しく説明してある。

次の2節でモデルが説明しなくてはならない実験データを整理する。3節では我々のモデルの特徴を要約する。4節では Huxley モデルの基本的な矛盾を説明し、5節では新しいモデルをどのような考えで構築するかを説明する。6節では計算結果を実験データと比較する。7節では結果について議論する。8節では全体を要約する。

2. モデルが説明しなくてはならない実験データ

筋収縮の理論が説明しなくてはならない基本的な問題を挙げると次のようになる。

- (1) 筋収縮と関係した熱力学的関係式
- (2) 等速収縮中の筋肉による X 線赤道反射は収縮速度に依存しない
- (3) ミオシン頭部の移動は 5 nm くらいのステップで行われる
- (4) X 線構造解析から予想される張力発生時のミオシン頭部の変形
- (5) 筋肉が張力を発生しているときの硬さ (stiffness) の張力依存
- (6) 筋肉の収縮速度の張力依存
- (7) 筋肉の収縮時のエネルギー発生率の張力依存 (フェン効果 [9] も含めて)
- (8) 急速筋長変化における張力の変化過程
- (9) 急速荷重変化における筋長の変化過程
- (10) 分子レベルでの力発生と化学反応の対応関係
- (11) ミオシン分子が双頭構造をしていることの利点

3. 新しいモデルの特徴

新しいモデルは上記の実験結果に統一的な説明を与えるものである。その特徴を要約すると次のようになる。

(a) 物理学でモデルをつくる時は、まず実験データからモデルに依存しない(model free な) 熱力学的関係式を探すのが普通である。この常道に沿って考えると、古典的なデータから後出の (4-1-3) 式が得られる。同種の式は最近の観測データからも得られる。この関係式に矛盾しないモデルを探す。

(b) 収縮中の筋肉からの X 線赤道反射が短縮速度に依存しないことを素直に解釈し、アクチンフィラメントに結合して張力発生に関与するミオシン頭部の数は短縮速度に依存せず一定と仮定する。

(c) 周知のように筋肉の構成単位はサルコメアで、筋収縮はミオシンフィラメントとアクチンフィラメントの滑り合いで起る。図 1 は筋肉を模式的にサルコメアの 3 連で示す。ミオシンフィラメントに付けた小さい横棒 (突起) はミオシン頭部を示す。生理的な実験は大別して、図 1 (a) のように筋長を固定して電気刺激を与え張力を発生させる等尺収縮の研究と、図 1 (b)

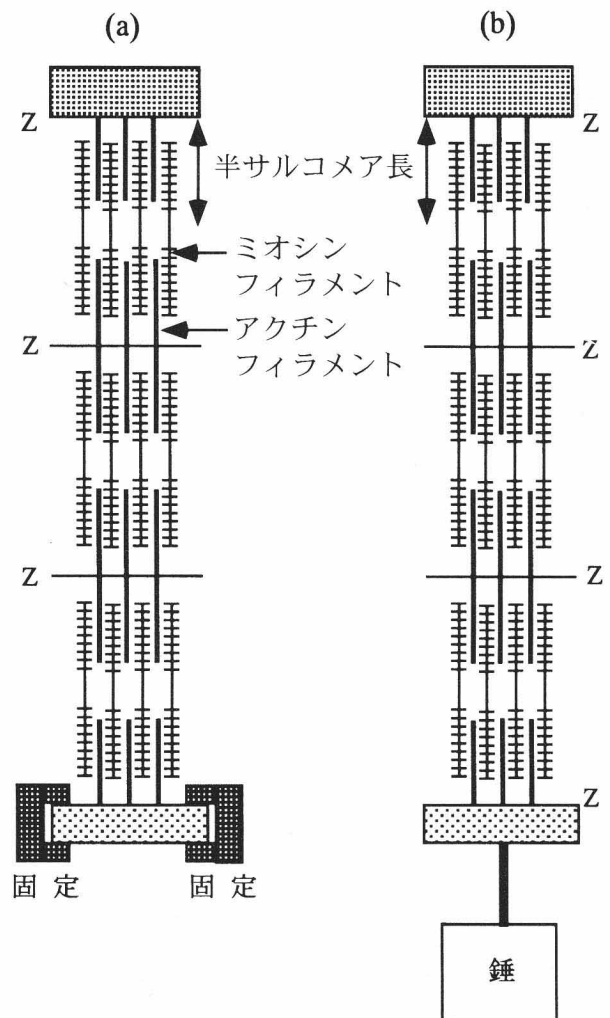


図 1. 筋肉の生理実験。簡単のため筋肉を 3 連のサルコメアで表す。(a) 等尺収縮。(b) 等荷重収縮。

のように一定荷重のもとで筋の短縮速度を計る研究となる。我々のモデルでは、これら2つの場合の系の性格は全く異なることになる。

等尺収縮の場合はフィラメント滑りのないことからミオシン分子間に相互作用がなくなり、ミオシン分子の系は統計力学的な取扱いが容易になる。その結果、単頭ミオシンの実験ではATP 1分子の加水分解エネルギーあたりの頭部の移動距離は5 nm程度(実験条件によってはその数倍)などという結論が得られる。変長収縮中の筋肉ではミオシン分子間に強い協力的な相互作用がある。その結果ミオシン頭部はATP 1分子の加水分解エネルギーで長距離(例えば300nm以上)を走行する。

なお、Huxleyモデルではクロスブリッジは常に互いに独立に動くとして仮定しているが、これは等尺収縮についての観測結果に準拠しており、[2]の1節に説明したように、この仮定の導き方も合理的とは言えない。

4. Huxleyモデルの基本的困難

4.1 Model freeな熱力学的関係式

前節で挙げたモデルの特徴(a)はモデル構築の基本なので詳しく説明する。ATP1分子の加水分解のエネルギーを ϵ_{ATP} と記すことにする。 k をボルツマン数、 T を絶対温度として、0℃での ϵ_{ATP} は約 $21kT$ である。Huxleyはミオシン頭部はアクチンと結合した状態でだけ力を発生すると仮定した。此の点はHuxleyに従うことにする。頭部が ϵ_{ATP} を消費する間に発生する平均の力を p とし、力発生の中にミオシンフィラメントがアクチンフィラメントに対して移動した距離を D と記すと、 pD がミオシン頭部が ϵ_{ATP} を用いて行った仕事となる。一方、筋肉が収縮中にする単位時間、単位体積当たりの仕事は、 P を張力、 V を筋肉の収縮速度として PV で与えられる。熱発生率を H とすると、単位体積の筋肉が単位時間に消費するエネルギーは $PV + H$ となる。よって ϵ_{ATP} のうち $PV/(PV + H)$ が力発生に使われたことになる。熱力学の第一法則によってこれは pD に等しい。すなわち

$$pD = \epsilon_{\text{ATP}}PV/(PV + H) \quad (4-1-1)$$

となる。

図1に半サルコメア長を示した。筋肉が発生する張力はその単位断面に現れる総ての半サルコメア中でミオシン頭部が発生する力の和となる。単位断面に現れる半サルコメアの中のミオシン頭部の総数を N_{hs} (hs: half sarcomere)、そのうち結合状態にあるものの割合を r と記すと、張力 P は $rN_{\text{hs}}p$ で与えられる。よって p は次のように表わせる。

$$p = P/(rN_{\text{hs}}) \quad (4-1-2)$$

(4-1-1)と(4-1-2)式から

$$D/r = \epsilon_{\text{ATP}}N_{\text{hs}}V/(PV + H) \quad (4-1-3)$$

を得る。無荷重での短縮での短縮速度を V_{max} と記すと、(4-1-3)から

$$D/r = \epsilon_{\text{ATP}}N_{\text{hs}}V_{\text{max}}/H, P = 0 \quad (4-1-4)$$

となる。右辺にカエルの場合の数値[5]を入れると、

$$D/r = 900\text{nm}, P = 0 \quad (\text{カエル}, 0^\circ\text{C}) \quad (4-1-5)$$

となる。これはミオシン頭部がアクチンフィラメントに結合している時しか力を発生しないという仮定だけに

よって導かれる結論で、この仮定に基づく総てのモデルを拘束する条件である。

$P = 0$ で D/r が (4-1-5) のように大きな値になることは、他の実験結果からも結論される。1985年には Yanagida et al. [10] はカニの筋肉から Z 膜を除いた系を用い、系の短縮速度と ATP 加水分解速度を測定した。また1990年には Harada et al. [11] がウサギの筋肉由来のミオシンフィラメントの“芝生”の上でのアクチンフィラメントの走行速度と ATP 加水分解速度を測定した。[3] の 2 節で説明したように、これらのデータからも D/r を次のように求めることができる。

$$D/r = 10600\text{nm} \text{ (カニ, } 5^\circ\text{C)} \quad (4-1-6a)$$

$$D/r = 9800\text{nm} \text{ (カニ, } 15^\circ\text{C)} \quad (4-1-6b)$$

$$D/r = 1280\text{nm} \text{ (ウサギ, } 22^\circ\text{C)} \quad (4-1-7a)$$

$$D/r = 350\text{nm} \text{ (ウサギ, } 30^\circ\text{C)} \quad (4-1-7b)$$

カニの場合の値が異常に大きいのは、Z 膜を除いた結果フィラメント間の間隔が開き、 r が小さくなったためではないかと思われる。

(4-1-2) によれば、 P と p が知ると r を求めることができる。等尺収縮ではこのことが可能である。Ishijima et al. (1994) は等尺収縮での p を約 5.7pN と求めている。等尺収縮での P を P_0 で表すと、 $P_0 = 4.1 \times 10^5 \text{N/m}^2$ なので [5]、これらを (4-1-2) 式に入れると

$$r = 0.41, P = P_0 \quad (4-1-8)$$

を得る。 P_0 での r が大体この程度になることもモデルが満足しなくてはならない要件の一つである。

4.2 Huxley モデルの基本的な矛盾

張力が P_0 以外の場合に r がどのような値になるかについてはいろいろの議論がある。Huxley は収縮時の筋肉の stiffness を張力 P の関数として求め、無負荷収縮時の stiffness は等尺収縮の場合の約 1/3.5 倍となることを示し、これをアクチンに結合しているミオシン頭部の数が減るためと解釈した。それによると無負荷収縮の r は等尺収縮の r の約 1/3.5 倍となる。よって (4-1-8) から無負荷収縮の r は $0.41/3.5 = 0.12$ となる。これを (4-1-5) に入れると $D = 900 \times 0.12 = 108\text{nm}$ となる。しかし一方で、Huxley 型モデルでは power stroke の大きさは 5 ~ 15nm と仮定されるので無負荷収縮の D もこの程度であろう。つまり Huxley のモデルでは、stiffness と r の関係についての仮定から無負荷収縮の D は 108nm 程度となり、一方でこの D は 5 ~ 15nm と仮定される。この食い違いは実験誤差では到底説明できない。これは Huxley モデルの持つ基本的な矛盾であり、全く違う発想で新しいモデルをつくる必要を示している。

5. 新しいモデルの構築

5.1 結合ミオシン頭部数一定の仮定

X 線の赤道反射 [1,0] と [1,1] の強度測定からアクチンフィラメントの近傍にあるミオシン頭部の数を等尺収縮の場合との比を決めることができる。Podolsky et al. (1976) は通常の X 線源を用い、X 線赤道反射の研究からこの比が張力 P に依存しないことを示した。さらに H. Huxley (1979) や Yagi et al. (1993) はシンクロトロン放射を用いてより正確に無荷重収縮の近くまでこの比が P に依存しないことを再確認した。H. Huxley

はこの結果を、強結合頭部すなわち A. Huxley モデルの張力発生と stiffness に寄与するミオシン頭部の他に、弱結合頭部すなわち張力にも stiffness にも寄与しな頭部があり、両者の合計は変わらないとして説明している。しかし弱い結合とは何かについての納得のいく説明は難しいように思われる。

常識的に考えて H. Huxley のいわゆる弱結合をしているミオシン頭部も正にしる負にしる張力と stiffness に寄与する筈である。我々はミオシン頭部は張力或いは収縮速度の如何に関わらず一定の比率 r でアクチンに結合していると仮定した。つまり我々は (4-1-8) 式の $P = P_0$ という制約を外し、 P の如何にかかわらず

$$r = 0.41, \quad 0 \leq P \leq P_0 \quad (5-1-1)$$

とおくことことから出発することとした。(5-1-1) を (4-1-5) の $D/r = 900\text{nm}$ に入れると、

$$D = 369\text{nm}, \quad P = 0 \quad (5-1-2)$$

となる。周知のように、単一ミオシン頭部が ATP の加水分解エネルギー ϵ_{ATP} を使ってアクチンフィラメント上を動く距離 D としては、研究者によって 5 nm から 15nm といった値が報告されている。これに比べると 369nm は非常に大きい値であるが、熱力学と X 線の結果からは最も合理的な値である。なお、よく知られているように、Yanagida et al. [10] は ATP 1 分子の加水分解エネルギーでミオシン頭部が運動する距離がそれまで考えられていた 5~10nm よりもはるかに長いことを初めて論じた。また Harada et al. [11] も同様の提案をした。しかしその後単一ミオシン頭部が ATP 1 分子の加水分解エネルギーで 5 nm 程度しか動かないという欧米の研究者の実験結果が報告され、長距離 (60nm 以上) 走行のことはあまり強く主張されなくなったようである。これは D/r しか求められないデータから D 自体を求めようとした論理に無理があったのが一因と思われる。なお、[3] の 2.1 節で述べたように、Harada et al. [11] のデータを彼等とは異なる観点から解析すると、22°C で D は 380~580nm 程度、30°C では 110~160nm 程度となる。

次の問題はこのように大きな D がどのようにして可能かどうかということになるが、以下で論じるように、短縮中の筋肉ではミオシン頭部は互いに押し合い引っ張り合いをしていると予想され、この協力的相互作用が D を大きくすることとなる。

なお、(5-1-1) の r は 0.5 に近い。ミオシン分子は双頭で、通常考えられているように、立体障害でその 1 つの頭部しか同時にアクチンフィラメントに結合できないとすれば、収縮中の筋肉では殆どのミオシン頭部がアクチン近傍にいることになる。このことは短縮中の X 線の赤道反射 [1,0] と [1,1] の強度比が硬直筋とあまり変わらないことで支持される。

5.2 構造極性の電氣的、力学的性質への影響

べん毛についての論説 [1] の 2.3 節の議論と関係して、ピエゾ効果は結晶特有の現象で単独の蛋白分子の議論に持ち込んでよいのか、という質問が複数あった。蛋白分子 (或いは超分子) は対称中心を持たず構造は極性なのは周知のことであるが、これが系の電氣的或いは力学的性質にどう影響するかについては周知とは言えないようである。次節以降の議論に誤解が生じないように、ここでコメントしておくことにする。

物質の電氣的、力学的性質についての定理として、「極性構造は電氣的、力学的入力テンソル量の階数よりも上の階数のテンソル量を出力できる」というものがある。例として昔あった自動車は何故走れるかについての議論を挙げると、問題をガソリン燃焼で得られるエネルギー (0 階テンソル) から走行というベクトル (1

階のテンソル) が得られるのは何故かという疑問と考へ、自動車が極性構造を持つからと言う答があった。勿論常識的には自動車の具体的な構造について述べなくては答にならないが、原理主義的には正しい答である。他の例としては、極性構造をもつ物質系は電場という1階のベクトルからピエゾ変形という2階のテンソルを作り出すことができる。[1] のべん毛についての議論はこれに基づいている。上の定理は物質系が結晶であるかないか、マクロであるか生体高分子であるかには関係のない数理的な定理である。以下の議論でもアクチン分子のピエゾ変形に触れることになる。なお上の定理は [1] の3.1節で述べたような自由エネルギーのテーラー展開で証明できる。

5.3 ミオシン頭部とアクチンフィラメントの相互作用ポテンシャル

筋肉中でミオシン頭部に働く力としては、アクチン分子との結合力に加えてミオシンフィラメントに繋っていることによる弾性力があるが、ここでは切り離された単一ミオシン頭部を考へることとし、アクチン分子との結合力だけを問題にする。図2はそのような頭部のアクチンフィラメントに沿っての位置エネルギー(ポテンシャル)を示す。頭部はATPの加水分解で活性化されたものとしMと記す。図2 Aは頭部Mが結合する前のポテンシャルの分布である。各アクチン分子はそれぞれ1個のミオシン頭部への結合部位を持つので、アクチンに頭部が結合する前に頭部に働く結合力のポテンシャルの谷は、アクチン分子のストランド上の配列周期をLとすると、 $L = 5.46\text{nm}$ で並ぶことになる。(結合位置が1つのストランドから他のストランドに移るところでは周期が狂うが、こういったことは必要に応じて考へる。) 図2 BはMがアクチン分子A1に結合した瞬間を谷1に落ち込んだ丸で示す。

ミオシン分子のX線構造解析の結果から Rayment et al. (1993) はアクチン分子と結合したミオシン頭部の形を推測している。図3 (a) には、彼等の提案に基づいて描いた頭部とアクチン分子1との結合の様子を示す。一般に2つの分子が結合すると、分子が変形する結果それぞれに働く力のポテンシャルは大きく変る。例えば真空(誘電率 ϵ_0) 中に入った球形のイオン(電荷 e) が誘電率 ϵ の誘電体の中に入ったとすると、その周りの電場は $e/(4\pi\epsilon_0 r^2)$ から $e/(4\pi\epsilon r^2)$ に変る。 ϵ/ϵ_0 が5ならば、これは1/5倍の変化であり、大きな変化である。図3 (a) の結合でも結合後にポテンシャルの変化が起るであろうが、アクチンフィラメントの構造は極性なので誘導されたポテン

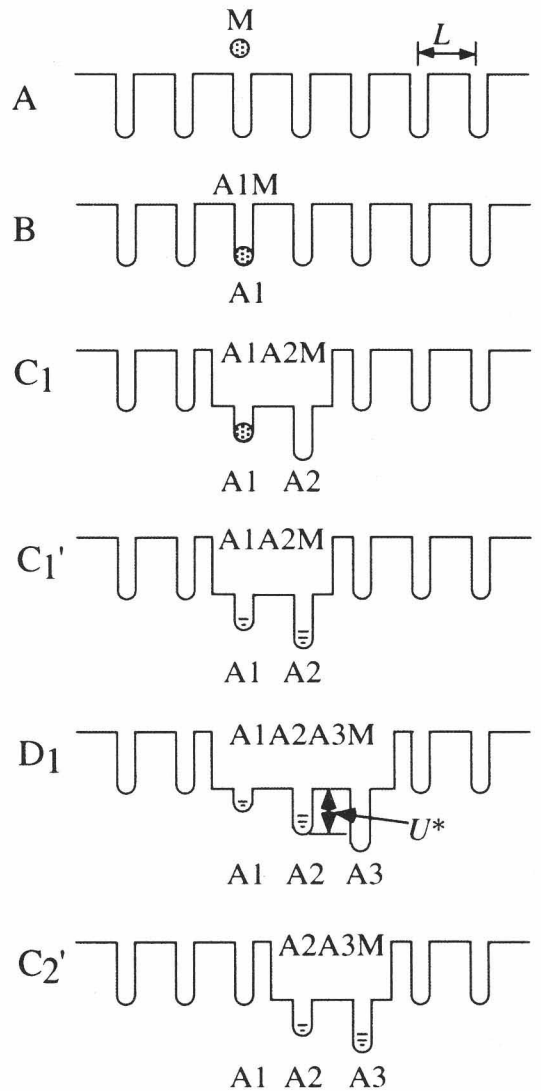


図2. ミオシン頭部とアクチンフィラメントの相互作用ポテンシャルをアクチンフィラメントに沿って示す. MはATP加水分解で活性化されたミオシン頭部. Lはアクチンストランドの周期. 他の説明は本文.

シャルは一般に非対称になる。フィラメントはピエゾ的なので、例えばミオシン頭部のアクチン分子1への結合が図で矢印で示したような電気双極子を生じ、アクチン分子1と2中に丸で囲んで示した正負の電荷を発生させるといったことは起こりうるであろう。ミオシン頭部は負に帯電しているので、結果として図3 (b) に示すような深さの違う小さい井戸1と2を持った広いポテンシャルの谷が生じることは可能である。広いポテンシャル自体は分子変形が全体として結合を安定化するように起ることによる。この際の分子変形にはミオシンからアクチンへのエネルギーの流入が伴うであろう。以下図3 (b) のようなポテンシャルを基に筋収縮を考える。

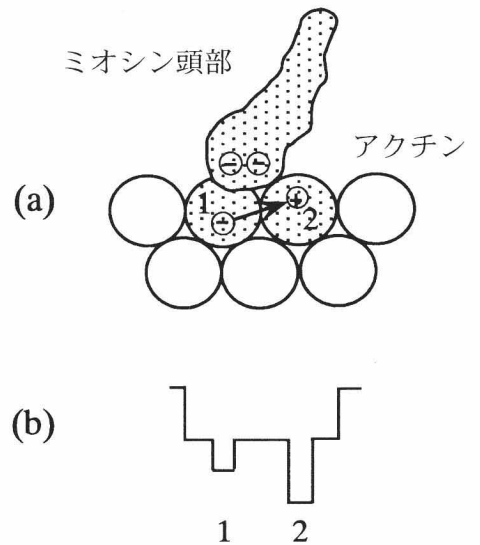


図3. ミオシン頭部がアクチン分子1に結合した後でのポテンシャルの変化. (a) 非対称ポテンシャルをもたらす可能性の一例. ミオシン頭部の形はRayment et al. (1993)による. (b) 非対称ポテンシャル.

5.4 単一ミオシン頭部は通常5 nm程度移動して停止する

図2に戻ると、結合の少し後には頭部に対するポテンシャルはBからC₁に変わり、頭部はC₁'に図式的に示したように2つの小さい井戸1と2の中に統計的に分布する。等尺収縮の場合、フィラメント滑りはなく次の5.5節で議論するf₁は0なので頭部間に相互作用はないと予想され、このポテンシャルを基に系を統計力学的に論じることができる ([5] のIV節)。その結果として、井戸1と2の深さの差は8.2kT程度と求まる。よって頭部は実質的に井戸2に局在することになる。そうするとBからC₁'へとポテンシャルが変化したのと同じ理由で、C₁'からD₁へのポテンシャルの変化が起るであろう。しかし井戸2は深いから、D₁で2から3へのポテンシャル障壁U*は高く、2から3への頭部の移動は起らない。よって単一ミオシン頭部の場合には頭部結合後の移動はL=5.46nm程度で、ストランドからストランドに移るときはその半分なので、平均して実際は5 nm程度であろう。これは欧米での多くの単一ミオシン頭部の実験で移動距離として報告されている値である。

5.5 変長収縮の場合ミオシン頭部は結合したまま移動すると仮定

この節では長さを変えて収縮する筋肉中の頭部について考える。無荷重収縮の場合にはDは(5-1-2)のように369nmといった大きな値となった。こういった大きな値はHuxley型のpower strokeを繰り返すという形では考え難いので、ミオシン頭部がアクチンフィラメントに結合したままフィラメント上を移動する可能性を検討しよう。図2には頭部とアクチンフィラメントとの結合力のポテンシャルを考えたが、いまは頭部の位置エネルギーはこれにミオシンフィラメントとの結合の弾性エネルギーが加ったものとなる。移動は5 nm程度のステップの繰り返しになろう。このような移動では、図4に示すようにミオシン頭部がミオシンフィラメントから押される時間帯がある筈である。図ではミオシンフィラメントと頭部を繋ぐtailと頭部の結合部位(junction)をJ、そこで頭部に働く力をf₁で示した。図2のD₁ではf₁が働かない場合のポテンシャルをU*で示し、U*が高いためミオシン頭部は井戸2から3へ移れないとした。しかしながら、図3(a)に示したようにア

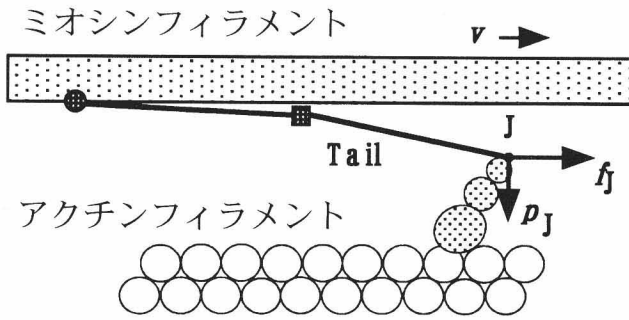


図4. ミオシン頭部はミオシンフィラメントから tail を通して力 f を受ける時間帯がある. J(junction) は頭部と tail の接合部を示す. p_J については 7.3 節参照.

クチンフィラメントがピエゾ的とすれば, f は図 3 (a) の電荷分布をさらに変え, その結果図 2 の D_1 のポテンシャル障壁 U^* が低くなることは起り得るであろう. 以下このような考えから実験結果を説明するモデルが作れるかどうかを検討する.

5.6 変長収縮中のミオシン頭部の相互作用の表現法

図 4 でミオシンフィラメントが右に進むにつれ tail が縮み, f が大きくなり, これにつれて U^* が小さくなり頭部が図 2 の D_1 から C_2' に転位する確

率が増えるとしよう. 転位が起きるときの U^* の平均値を U^*_c , そのときの f を f_{jc} と記す (c: critical). 転位の緩和時間は近似的に $\exp(U^*_c/kT)$ に比例するから, 速い滑りでは U^*_c が小さく, f_{jc} は大きくなる. [5] の III 節では U^*_c が図 5 のように f_{jc} に依存すると仮定して, 収縮速度や熱発生率を統一的に説明することができた. f_{jc} が 0.4pN を越して小さくなると U^*_c が急に大きくなるが, これは 5.4 節で述べた $f_J = 0$ で $U^* > 8.2\text{kT}$ となることと整合している. f_{jc} はミオシンフィラメントが 1 つの頭部に及ぼす力であるが, これは他の頭部がミオシンフィラメントに及ぼしている力の結果である. よって図 5 のような U^*_c の f_{jc} 依存はミオシン頭部間の相互作用の数式的な表現となっている. 一般に多要素の相互作用系 (協力系) の一番簡単な扱いは相互作用のないときの 1 つの要素の動きを決める因子を他の要素の動きに起因するパラメータの関数にすることである (例え

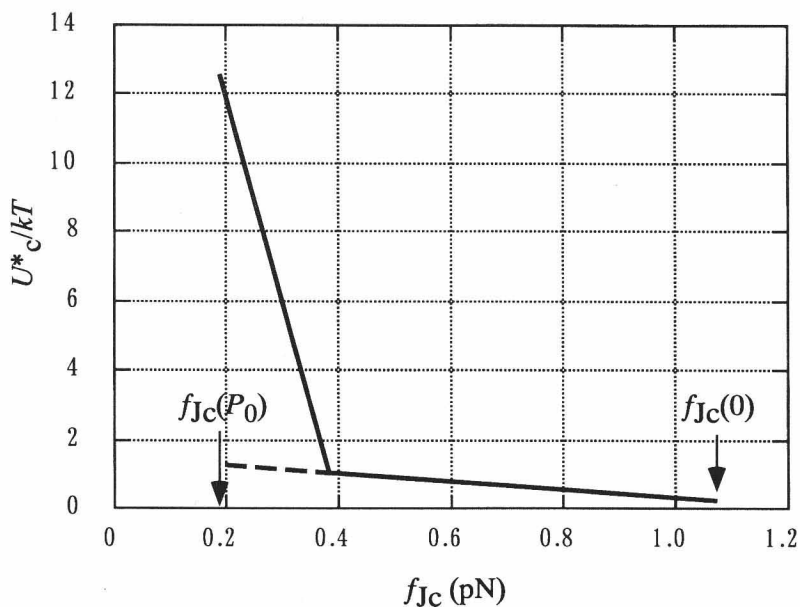


図 5. f_{jc} の関数としての U^*_c/kT . f_{jc} の下限は $P = P_0$, 上限は $P = 0$ にあたる. 点線は $f_{jc} 0.4\text{pN}$ 以上の U^* と f_{jc} の関係 (直線) を外挿したもので, これからは古典的な速度-力関係 (図 9 の点線) が導ける.

ば強磁性の Weiss 理論)。ここでの扱いはそのような常道に沿ったものである。

5.7 クロスブリッジ弾性の非線形性と弱結合ミオシン頭部

電顕の観測では図4のミオシンフィラメントと頭部を結ぶtailは彎曲しやすく、幾つかの折れ曲りやすい部分もあることが知られている[5]。よってミオシンフィラメントがミオシン頭部を押している時間帯ではtailは多少とも折れ曲っていると予想される。図4ではtailの中央あたり小さい四角のところで曲げて描くことでこの曲り易さを示した。したがってtailは引っ張りに対しては硬いが、押す力に対しては柔らかい。我々はこの意味でtailの弾性は非線形と仮定した。[5]のII節で議論したように、この仮定と筋肉のstiffnessの張力依存のデータを使ってtailの変形を P/P_0 の関数として決めることができる。またtailのstiffnessを κ で表し、頭部がミオシンフィラメントを引っ張っているときの κ を κ_f 、ミオシンフィラメントから押されているときの κ を κ_b と記すと、

$$\kappa_f = 2.27 \text{ pN/nm} \quad (5-7-1)$$

$$\kappa_b = 0.14 \text{ pN/nm} \quad (5-7-2)$$

と求まる。この観点からは、H. Huxleyの弱結合頭部とはミオシンフィラメントから押されている(ミオシンフィラメントに負の力を及ぼしている)頭部で、 $\kappa_b = 0.14 \text{ pN/nm}$ のものということになる。なお、 f_b は頭部が押されているときに頭部に働く力なので、 $f_b = \kappa_b \times$ (tailの縮み)となる。

5.8 ミオシン頭部の移動と頭部の変形

図6(a)はRayment et al. (1993)の提案した筋収縮時のミオシン分子の変形を示す。頭部は点線で描いた形から実線の形へと変ることで張力を発生する。(b)はそのモデル化で、変形はcatalytic domainとneck domainの角度 θ の変化に当るとし、ミオシン頭部に外力が加わっていないときの平衡状態すなわち(a)の実線の形での角度を θ_{eq} と記す。Holmes (1995, 1997)のモデルでは、ミオシン頭部はアクチン分子に結合するとATPエネルギーを使って点線から実線へとneck-lever swingingをすることになる。しかしこのモデルはHuxleyモデル同様に4.2節で論じた矛盾をもたらす。我々のモデルでも張力発生時の分子変形の様相は似たものになるが、角度 θ は(c)のように θ_{eq} を挟んで θ_{max} から θ_{min} へと変わる。ここで θ_{max} と θ_{min} は短縮速度の

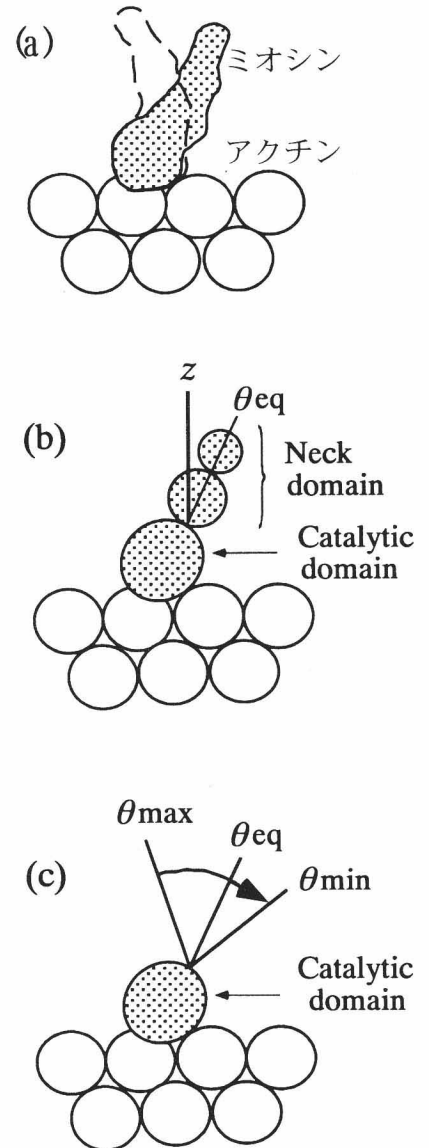


図6. 張力発生時のミオシン頭部の変形。(a) Rayment et al. (1993)のFig.5に準拠。(b)頭部の変形をneck domainとcatalytic domainの角度 θ で表す。 θ_{eq} は外力の働かないときの安定角度。(c)1ステップでの θ の変化を θ_{max} から θ_{min} への矢印で示す。

関数で、 θ_{\min} での f_l が f_{lc} にあたる。頭部はアクチンフィラメント上を移動しながら ATP1分子の加水分解エネルギーで θ_{\max} から θ_{\min} への変化を繰り返して張力を発生する。その様子を図7に示す。図7 (a)で黒く描いたような形で頭部がアクチン分子1に結合すると、図2のBから C_1' への変化に対応して頭部はアクチン分子2へ移動し、neck domainは左に傾く。この結果 θ は θ_{eq} に近付こうとし、頭部はミオシンフィラメントを引っ張ることとなる。多くの頭部からのこのような力でミオシンフィラメントは右に滑り、 θ は θ_{eq} になる (b)。しかし neck domainはフィラメントからの力 f_l に押されるので θ は θ_{eq} を越えて変化し、これにつれて f_l は大きくなる。 θ が限界 θ_{\min} に達すると (c)、 f_l は f_{lc} となり、ポテンシャル障壁は U^* は図5の U^* となり、頭部はアクチン2から3に移動して θ は θ_{\max} になる (d)。ここで θ はまた θ_{eq} に近付こうとしてアクチンフィラメントを引っ張ることとなる。このようにして頭部はステップ状の動きと力発生を繰り返す。

6. 実験データの説明

上記のような考え方による定式化と計算の実際は [5]を参照していただくこととし、この節では主要な計算結果を実験データとの比較で示す。図中に丸と四角で示したのは実験データで、曲線は我々のモデルによる計算結果である。

図8は収縮中の筋肉の硬さ (stiffness) の比 S/S_0 の張力依存を示す。 S はstiffness, S_0 は P_0 での S である。計算は $P/P_0=0$ での比 S/S_0 を観測値 $1/3.5=0.286$ とおいて行われた。

図9は筋肉の収縮速度 V を張力の関数として示す。実験データはHuxleyの57年モデル以後に出たEdman (1988)の結果で、double-hyperbolic force-velocity relationと呼ばれている。右方 $P/P_0=0.7$ あたりから V が急に0に近づく計算結果は、図5で f_{lc} が 0.4pN を越して小さくなると U^* が急に大きくなることに対応している。

図10は収縮中の筋肉が単位体積あたり単位時間に発生するエネルギー(仕事率 $W = PV$ と熱発生率 H の和)の張力依存である。Huxleyの57年モデルの論文では $W + H$ と P/P_0 の関係は線形になっており、左方にあるならかなピークはその後に報告されたFenn効果 [9]による。つまり新しいモデルはFenn効果も説明できる。

4.1節の(4-1-3)から

$$D = r_{\text{ATP}} N_{\text{hs}} V / (PV + H) \tag{6-1}$$

となり、図9と10の結果と(5-1-1)の r から D を計算することができる。結果を図11に示す。5.1節で議論

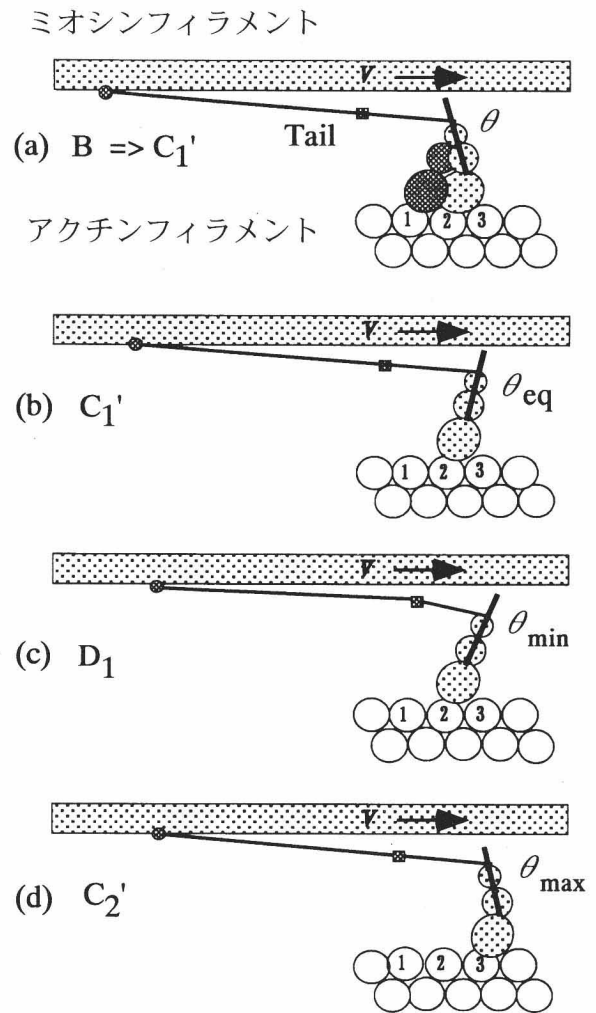


図7. フィラメント滑りにおける分子構造の変化. 説明は本文.

したように、 P の小さいところでは D は300nmを超す大きな値となる。

図12は急速筋長変化、つまり筋肉を等尺収縮の状態に置きついで筋長を急速に変化させた直後の張力の変化についての計算結果の一例である。慣習に従って張力を T で表し、筋長変化前の T を T_0 とする。横軸 Δy_{hs} は半サルコメアあたりの筋長変化である。縦軸は T_1/T_0 、 T_2/T_0 、 T_2'/T_0 で、 T_1 は筋長変化直後の張力、 T_2 は9 ms後の値、 T_2' は最終値である。曲線は統計力学的な計算の結果で、計算法については[5]に加えて[8]にやや詳しい説明がある。

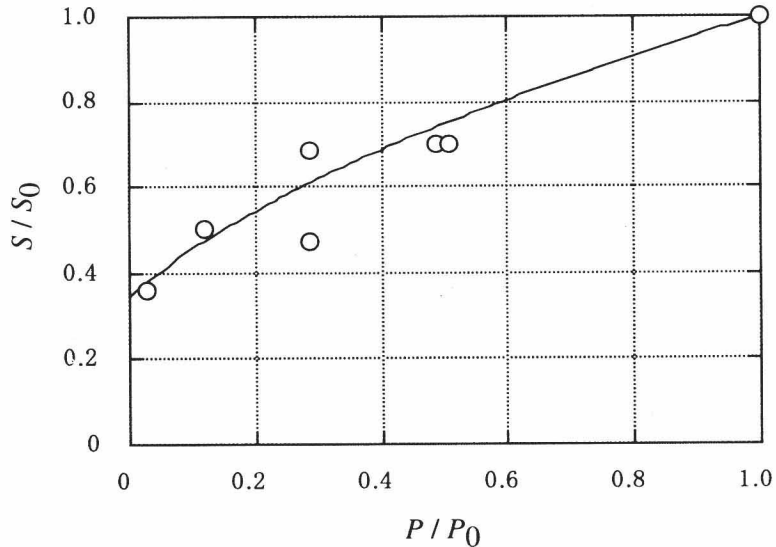


図8. P/P_0 の関数としての筋肉の硬さ (stiffness) の相対値 S/S_0 . P は張力, P_0 は等尺収縮での P . S は硬さ, S_0 は P_0 での S . 曲線は計算値 [5].

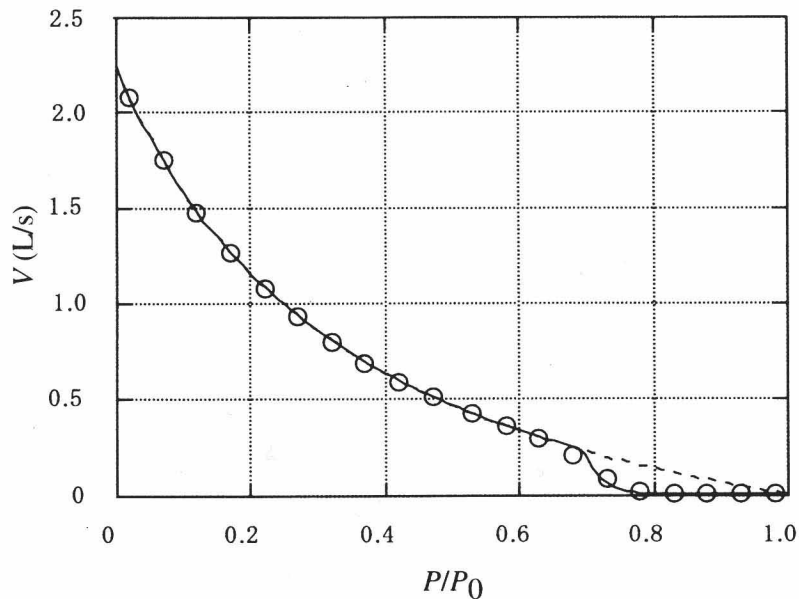


図9. P/P_0 の関数として筋肉の短縮速度 V . 曲線は計算値[5]. 点線は古典的な速度-力関係で、図5の点線から導ける。

筋肉が等尺収縮から等荷重収縮に移る過程 (isotonic velocity transient) についての実験結果は複雑で、あまり立ち入った議論がないように思われる。新しいモデルでは ([5] の V 節), 荷重一定の場合にミオシン頭部集団のアクチンフィラメントへの結合分布を求めると、等尺収縮に相当する準定常解と定速収縮の定常解およびその間の不安定解が求まる。等尺収縮の束縛を外してから等速収縮に移る過程は準定常状態からゆっくり抜け出て、速度を増して定常状態へ転位する過程となる。その結果、等尺収縮から等速収縮に移るまでのフィラメントの相互滑りの距離 δy_{hs} を荷重の変化 ΔP の関数として求めることができた。結果を図13の曲線で示す。

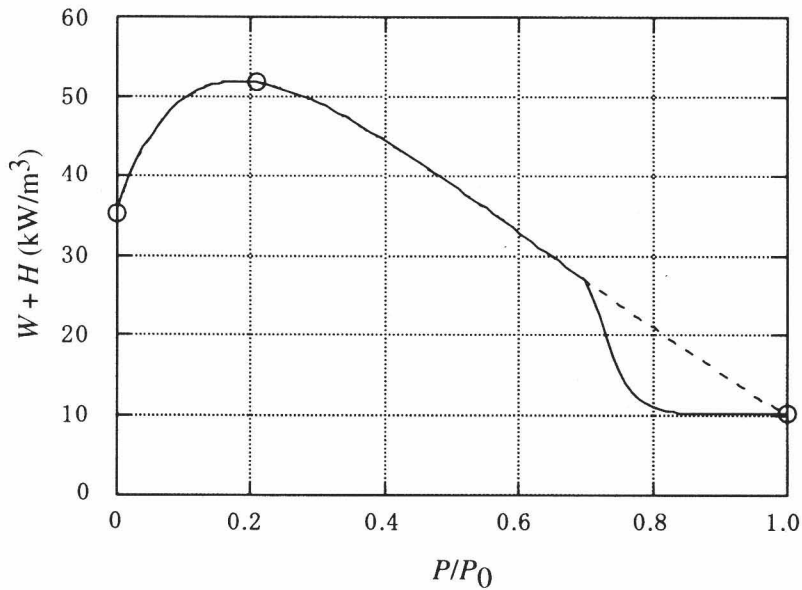


図10. P/P_0 の関数として筋肉のエネルギー放出速度 $W + H$. 曲線は計算値 [5].
点線は図5の点線に対応.

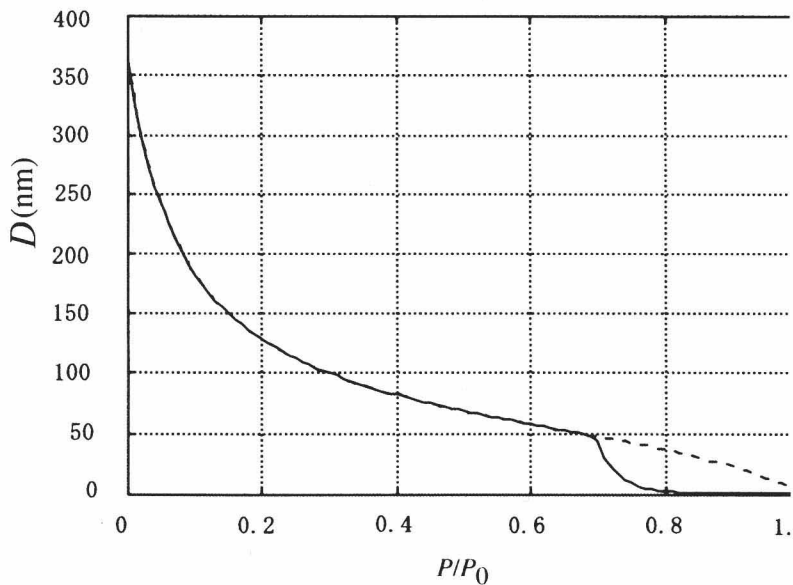


図11. ATP1分子の加水分解エネルギーでミオシン頭部が走行する距離 D と P/P_0 の関係. 図9と10に基づく計算値 [5]. 点線は図5の点線に対応.

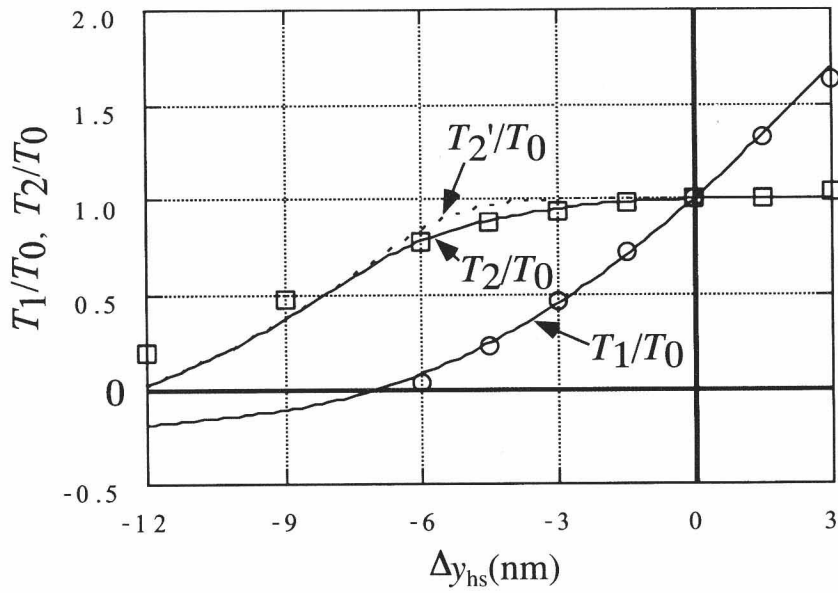


図12. 急速筋長変化. 張力比 T_1/T_0 , T_2/T_0 , T_2'/T_0 を Δy_{hs} の関数として示す. 張力 T_1 , T_2 , T_2' , T_0 の説明は本文. Δy_{hs} は半サルコメアあたりの筋長変化の大きさ. 丸と四角は実験データ. 曲線は統計力学的計算の結果 [5].

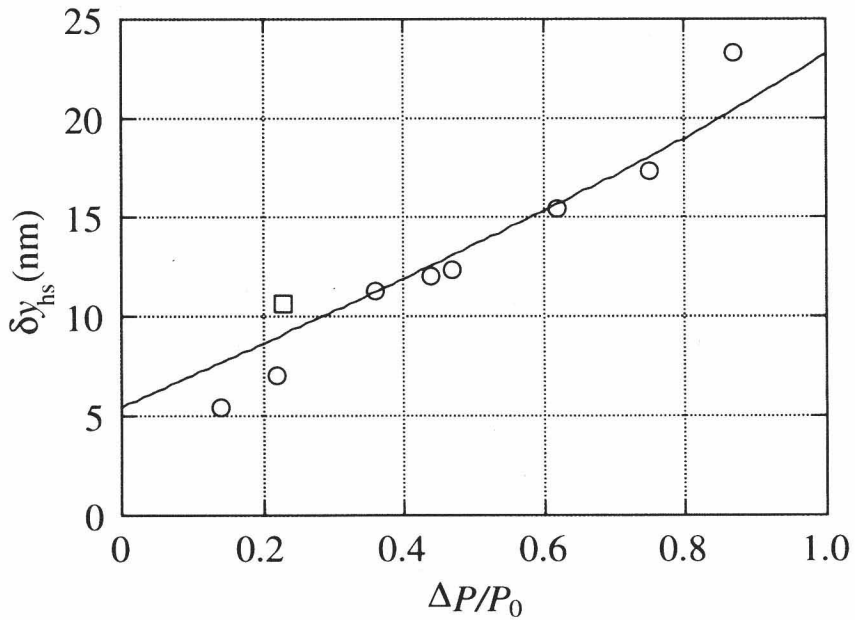
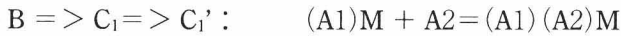
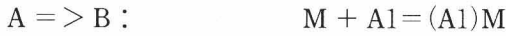


図13. 等尺収縮から等荷重収縮に変えたときの過渡現象. δy_{hs} を $\Delta P/P_0$ の関数として示す. δy_{hs} : 荷重を P_0 から P に変えた時に定常的な等速収縮になるまでの半サルコメアあたりの筋長変化. $\Delta P = P_0 - P$. 丸と四角は実験データ. 曲線はモデルによる計算結果 [5].

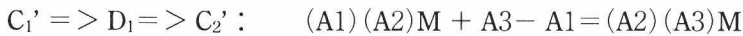
7. 議論

7.1 エネルギーの流れ

Lymn-Taylor 経路 [9] の議論に見られるように、張力発生は化学反応と連動していると考えられている。この節では我々のモデルでこの連動がどのようになるかを述べる。図2に示したような変化を化学式で書くと、次のようになる。



ついで状態は C_1' から D_1 に変わり、 f_j が働く場合はさらに C_2' に変る。すなわち



となる。同様にして、 $(A_{i-1})(A_i)M + (A_{i+1}) - (A_{i-1}) = (A_i)(A_{i+1})M$ の形で化学反応がステップ状に続いて起る。図7に示したように、各ステップでミオシン頭部 M は張力を発生する。

図14にはこのような変化におけるエネルギーの流れを示す。図で G は ATP 加水分解でミオシン頭部に蓄えられたギブスの自由エネルギーで、四角い容器に溜められた水のように示す。図は $(A_{i-1})(A_i)M$ から $(A_i)(A_{i+1})M$ に移る段階を示す。この前段階で A_{i-1} に流れたエネルギーは仕事と熱 ($w_{i-1} + h_{i-1}$) として放出され、張力発生に使われている。ミオシン分子間の協力的相互作用の結果として、 f_j によって U^* が下がるので、 $(w_{i-1} + h_{i-1})$ は小さな量になり得て、多ステップの移動が可能になる。なお、我々のモデルでは P_i と ADP はエネルギー使用には直接関与しないので、右側に描いてある。 G が適当な量になるとこれらの解離が起るとし、図では P_i 用レベルセンサーと ADP 用レベルセンサーが G のレベルを感知して P_i と ADP が解離する時期を決めるように描いた。

Huxley のモデルは此の図の左半分を無視し右半分だけを考えたモデルと見ることが出来る。したがってミオシン頭部の power stroke は P_i と ADP の解離と連動する以外は考え難く、power stroke と ATP 加水分解の 1 対 1 対応はほとんど必然的な結論となろう。

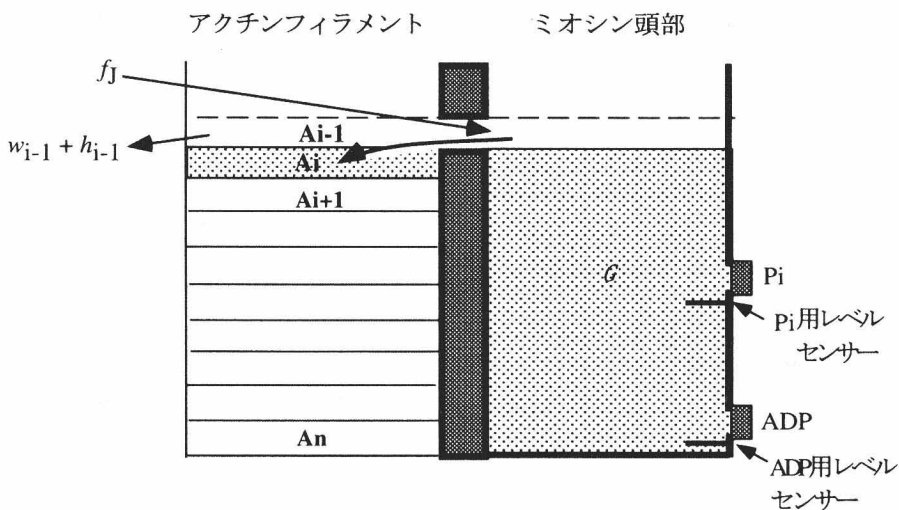


図14. ミオシン頭部の走行に伴うエネルギーの流れ。 G はギブスの自由エネルギーで、その初期値は ATP 加水分解でアクチン頭部に与えられた値。説明は本文。

7.2 ミオシン頭部が双頭であることの利点

X線回折の実験結果によれば、収縮中の筋肉ではミオシン頭部の80% (Matsubara, 1975) から92~99% (Yagi et al., 1993) がアクチンフィラメントの近傍に集まっている。ミオシン分子の双頭の一方が大部分アクチンに結合し、他方がそれに引きずられてアクチンフィラメントの近くにいるとすれば、 $r=0.41$ からは82%となり上の値に近い。

カエルの筋肉では、1本のミオシンフィラメントあたり2本のアクチンフィラメントがあり、1個のミオシン頭部あたり1.75個のアクチン分子がある。 $r=0.41$ とすると、結合しているミオシン頭部には $1.75/0.41=4.3$ 個のアクチン分子が割り当てられる。これはミオシン頭部と2つのアクチン分子の複合体が上記の化学反応を繰り返しながらアクチンフィラメント上を走るためには無駄のない適切な個数であろう。アクチン分子利用の効率を考えると、ミオシン頭部が解離したあとで4.3個のアクチンをすぐ活用できる頭部が近くにあるとが望ましいが、双頭構造の利点はこの要件を満たすことにあろう。なお、カニの筋肉では、1本のミオシンフィラメントあたり6本ものアクチンフィラメントがある。アクチンが豊富なので、双頭のどちらも同時に近くのアクチンと相互作用しているのかも知れない。その方がミオシンをより活用することになるが、多くのアクチンを生合成しなくてはならないであろう。

7.3 頭部の移動距離についてのいろいろのデータは互いに矛盾するものではない

単一ミオシン頭部がATPの1分子の加水分解エネルギーを使ってアクチンフィラメント上をどの程度の距離動けるかについてはいろいろの実験が行われており、研究者によって5 nm程度から15nm程度といった種々の値が報告されている。5.4節で述べたように、我々のこの場合の予想値は5 nmであるが、次のように考えると、実験条件によってはその数倍ということもあり得よう。すなわち、我々のモデルでは図4に示した f_1 が頭部の先端Jに働く結果筋肉中のミオシン頭部は長い距離動けることになったが、単頭ミオシンの実験ではいろいろな力がJに加わる可能性がある。図4にはJを上から押す力があるとして、これを p_J で示した。このような力が働けば f_1 の場合同様にピエゾ効果で U^* が小さくなり、頭部は5 nmの数倍程度動くことはありうるであろう。Ishijima et al. (1998) や Kitamura et al. (1999) の実験では頭部を上から押さえる力が働いていそうので、これが15nmといった大きな値の原因ではないかと推測される。またneck domainの長さを大きくすると走行速度が大きくなるという観測 [Ueda et al., 1996; Anson et al., 1996] があるが、neck domainが長くなると分子のパッキングの関係で p_J が働く可能性があろう。 p_J に留意しての単一ミオシン頭部についての実験が望まれる。キネシンやミオシンの変種の走行についての実験データも、分子種に応じて U^* が変わることや実験条件を考慮することで理解できるかも知れない。

7.4 ミオシン分子の協力的相互作用と関連して

Nothnagel and Webb (1982) によると、車軸藻のミオシン分子をばらばらにして車軸藻の細胞に入れたのでは原形質流動は起きないが、ミオシン分子を膜に付着させて入れると流動が起る。これは膜に付着したミオシン頭部間では f_1 を及ぼし合うことが可能となり、ポテンシャル障壁 U^* を小さくなって、ミオシン分子系の長距離走行が可能となり、その結果流動が起きたものと思われる。

Harada et al. (1990) のアクチンフィラメントがミオシンの“芝生”を走る実験で、40nm くらいの短いアクチンフィラメントが時々停止するという観測がある。これはミオシンと結合したアクチン頭部が1個になった時と予想される。

8. まとめ

6節で理論計算の結果と実験データを比較して示したが、これに対する面白い質問などが2つ記憶に残っている。一つは“何故 Huxley と同じ計算を繰り返すのか”というものである。4.2節で述べたように、熱力学的解析からは Huxley のモデルは不適切なモデルとして最初の段階で除去されるべきもので、すべてを初めから計算し直す必要があった。もう一つは“理論曲線が実験データと合い過ぎる”というコメントで、これは(多分従来のモデルが培った)理論とはその都度 ad hoc にパラメータを決めて curve fitting を行うものという先入観に基づくものであろう。新しい理論も現象論なので幾つかのパラメータを実験に合うように決めての計算となるが、計算式の関数形はモデルが決め、その制約はかなり強い。紹介したモデルに到達する前に幾つかのモデルを試みたが、6節に示したような一致は得られなかった。少数のパラメータで統一的に観測事実を説明することはそれ程容易なことではない。疑う人は自分でモデルをつくってみることである。

2節でモデルが説明しなくてはならない実験データを(1)~(10)と挙げたので、それとの対応で前節までの議論を要約する。(1)の熱力学的関係式と(2)のX線赤道反射の実験結果については、5.1節で述べたように、モデルはこれらとの整合性を重視してつくられた。(3)の5 nm ステップはモデルの基本が図2や7に示すようなものなので、当然の結果となる。単頭ミオシンの実験については7.3節で考察した。(4)のミオシン頭部の変形については、図6や7で議論したようにモデルは無理なく構造解析の結果と整合している。(5)の stiffness については図8, (6)の収縮速度については図9, (7)のエネルギー発生率については図10に示したように、計算結果は実験結果をよく説明した。また図9と10の結果から、ATP 1分子あたりの頭部の走行距離 D を P/P_0 の関数として求めた(図11)。(8)の急速筋長変化, (9)の急速荷重変化についても、計算結果は実験結果をよく説明した。計算結果の例を図12, 13に示した。(10)の力発生と化学反応の対応については、7.1節で議論したような連動がある。(11)のミオシン分子が双頭であることの利点は7.2で説明した如くである。

最近の動向は、構造解析の結果に基づいて機能発現時の分子の動きを動画にしモデルの説明をすることのようである。しかしながら、例えば Feynman [12] が論じた熱力学的に不可能な爪車の動きも、動画にして動かして見せることは可能であろう。モデルに熱力学的な矛盾がないことを証明することが先で、動画をつくるのはその後というのが順序と思われる。

謝辞

筋収縮の実際について御教示いただいた阪大基礎工の若林克三教授に感謝する。

参考文献

1. 三井利夫, 大島広行: 構造生物 **9**, No.2 (2003) 37-56.

2. 三井利夫：物性研究 **77** No.4 (2002) 674-683.
3. 三井利夫：物性研究 **78** No.5 (2002) 603-611.
4. 三井利夫, 菅田一博, 広野 力, 中西健二：生物物理学序説 (1983) 共立出版, 1章.
5. Mitsui, T.: *Adv. Biophys.* **36** (1999) 107-158.
6. Mitsui, T. and Chiba, H.: *J. theor. Biol.* **182** (1996) 147-159
7. Mitsui, T., Kumagai, S., Chiba, H., Yoshimura, H. and Ohshima, H.: *J. theor. Biol.* **192** (1998) 35-41.
8. Mitsui, T., Kumagai, S. and Yoshimura, H.: *Memoirs of the Institute of Science and Technology Meiji University* **37** (1998) 109-146.
9. 富田忠雄, 杉 晴夫 編集：新生理学大系4 筋肉の生理学 (1986) 医学書院.
10. Yanagida, T., Arata, T., and Oosawa, F.: *Nature* **316** (1985) 366-369.
11. Harada, Y., Sakurada, K., Aoki, T., Thomas, D.D. and Yanagida, T.: *J. Mol. Biol.* **216** (1990) 49-68.
12. Feynman, R.P., Leighton, R.B. and Sands, M.: *The Feynman Lectures on Physics* (1966), Reading, Addison Wesley. Vol. 1, Chapter 46：ファインマン物理学II 光熱波動, 岩波書店 (富山小太郎訳), pp.284-295.