

Kapitel 2

Der Muskel als Motor

2.1 Einleitung

Die Muskeln bilden die Antriebsmotoren der Fortbewegung. Muskeln - technisch vergleichbar mit Linearmotoren - können nur *ziehen* und nicht *stossen*! Daher existieren pro Gelenk immer eine agonistische und eine antagonistische Muskelgruppe. Das Ziel dieser Ausführungen ist es, (1) die charakteristischen Konstruktions- und Funktionseigenschaften des biologischen Motors *Muskel* darzulegen, (2) die wesentlichen phänomenologischen Kenngrößen des Motors zusammenzutragen, (3) den Motor Muskel durch ein einfaches physikalisches Modell darzustellen und (4) die wesentlichen Eigenschaften der Gleitfilamenttheorie von Huxley aufzuzeigen. Damit ist die Basis gelegt, das Verhalten der Muskulatur in unterschiedlichen Situationen zu simulieren und verschiedene Fragestellungen - auch aus der Praxis - aus technischer Sicht zu analysieren und (hoffentlich) auch zu beantworten.

Technische Motoren werden per definitionem durch Ingenieure entwickelt, biologische Motoren wurden von der Natur entworfen. Ein Benzinmotor, ein Beispiel eines technischen Motors, ist charakterisiert durch den Hubraum, die Drehmoment-Winkelgeschwindigkeits- und die Leistungs-Winkelgeschwindigkeits-Relation. Im Motorenwesen wird die Winkelgeschwindigkeit auch Tourenzahl genannt. Die zweite Charakteristik ist massgebend bei der Beschleunigung des Autos, die Dritte bestimmt unter anderem die maximale Geschwindigkeit eines Fahrzeuges auf einer geraden Strecke. Eine weitere zentrale Grösse, die den Motor charakterisiert, ist der Wirkungsgrad. Dieser ist stark vom Prozess zur Kraftgewinnung abhängig. Dieselmotoren wie Ottomotoren sind prinzipiell Energiewandler. Die im Kraftstoff gebundene chemische Energie wird in mechanische Arbeit umgewandelt. Dabei wird die im Motor durch Verbrennung des Kraftstoffes freigesetzte Wärme einem thermodynamischen Kreisprozess zugeführt. Die Qualität der Umwandlung von chemischer Energie in Arbeit wird durch den effektiven Wirkungsgrad beschrieben. Dieser effektive Wirkungsgrad von modernen Dieselmotoren liegt in der Grössenordnung von 40%, derjenige von Ottomotoren bei ca. 13%.

Zwei typische Beispiele solcher Relationen - bei bekannten Auto- oder Motorradmotoren - sind in der unteren Abbildung 2.1 dargestellt. Das Verständnis für die Arbeitsweise eines technischen Motors ist Voraussetzung für das Verständnis der Lokomotion, falls die Muskulatur als Motor aufgefasst, ähnliche Eigenschaften aufweist. Die wesentlichen Unterschiede bezüglich des Antriebes der Fortbewegung zwischen einem Motorrad und einem Lebewesen sind (a) die Anzahl Motoren, die eingesetzt werden, und (b) das Vorhandensein bzw. Fehlen eines Getriebes.

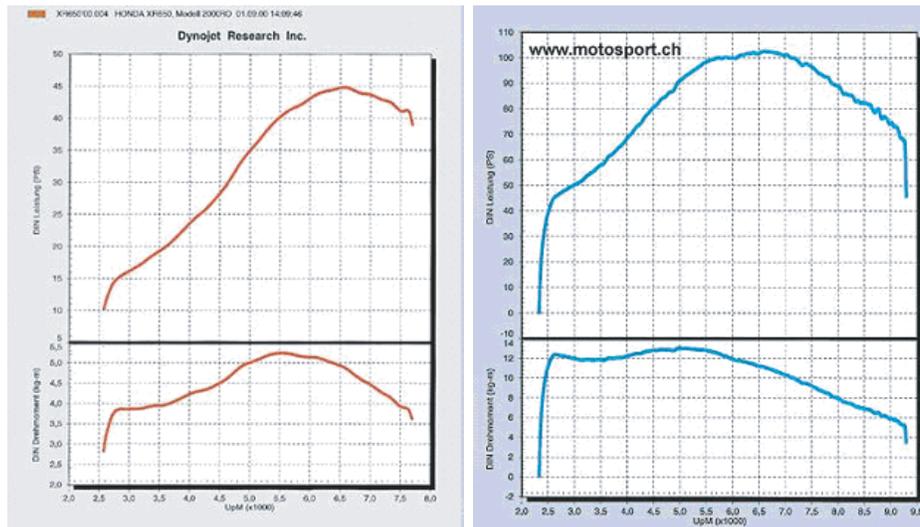


Abbildung 2.1: Die Charakteristik eines Honda-Motors (links), bzw. eines Suzuki-Motors (rechts). Oben: Leistungs-Tourenzahl-Relation, Leistung in PS, unten: Drehmoment-Tourenzahl-Relation, Drehmoment in kgm.

Die Natur hat verschiedene Kraftgeneratoren entwickelt, der Muskel stellt ein solches Beispiel dar. Es gibt drei (bzw. vier) Arten von Muskulatur: die Skelettmuskulatur, die Herzmuskulatur, die glatte Muskulatur und die Augmuskulatur. Die Skelettmuskulatur wird auch als quer gestreifte Muskulatur bezeichnet, denn die parallele Anordnung der intrazellulären Strukturen (Myofibrillen) verleiht den Zellen unter dem Mikroskop betrachtet ein quer gestreiftes Muster. Sie ist der primäre Antrieb der menschlichen Bewegung und wird im Gegensatz zur Herz- oder glatten Muskulatur willkürlich gesteuert.

2.2 Kurzer geschichtlicher Rückblick zur Muskulatur

Das Interesse an der menschlichen und tierischen Bewegung und die dazugehörigen Antriebsprinzipien geht weit in die Vergangenheit zurück. Hippokrates (460 - 377 v.C.) stellte sich vor, dass der Ursprung der Bewegung in den *Sehnen* lag. Zu dieser Zeit wurde - aus verständlichen Gründen - zwischen Sehnen und Nerven nicht unterschieden, beide wurden mit *Neuron* bezeichnet. Aristoteles (384 - 322 v.C.) verglich die menschliche Bewegung mit einem Marionettenspiel;

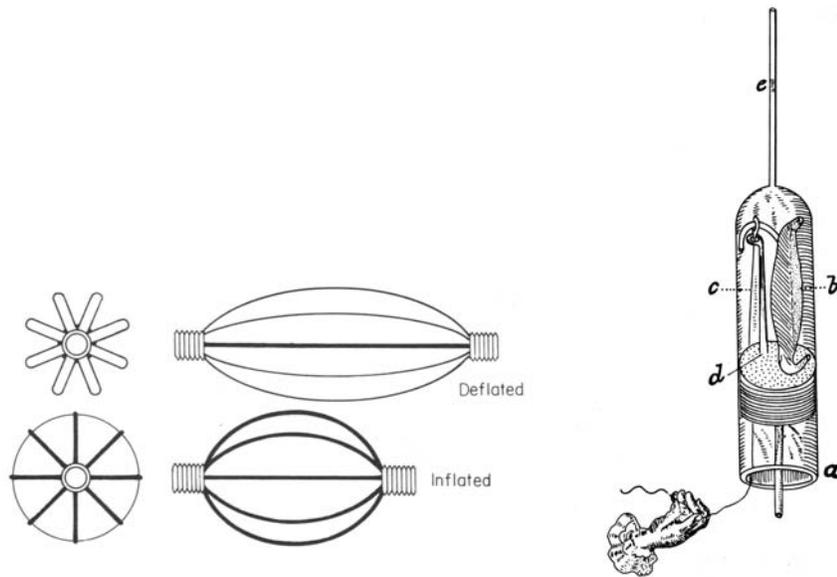


Abbildung 2.2: Links: Der Muskel als pneumatischer Aktuator nach Erasistratus. Durch Einpumpen von Luft wird das Volumen des *bags* vergrößert, wobei er sich longitudinal verkürzt. Dieser Typ Aktuator vergrößert bei Kontraktion das Volumen. Rechts: Experiment von Swammerdam (1663) zur Erfassung eventueller Volumenzunahmen eines Froschmuskels (b) während der Kontraktion. Er konnte zeigen, dass das Volumen nicht zunahm. Im Experiment wird der Muskel in eine mit Luft gefüllte, unten abgeschlossene Röhre gehängt. Durch Ziehen des Drahtes (c) wird der Nerv mit der Elektrode (d) in Berührung gebracht, womit der Muskel kontrahiert. Die Wassersäule (e) in der Kapillare bewegt sich dabei nicht. Aus Nedham, 1971.

durch Anziehen und Loslassen der Sehnen entsteht die Bewegung! Der Begriff *Muskel* wurde erst von Erasistratus (304 - 245 v.C.) eingeführt. Seine Theorie war folgende: Der *Geist* fließt vom Gehirn durch die Nerven zu den Muskeln. Die Nerven sind Luftröhren und die Muskeln werden pneumatisch aufgeblasen. Durch Expansion und Kontraktion entsteht dann die Bewegung. Pneumatische Aktuatoren, die gewisse Ähnlichkeit mit Muskeln aufweisen, werden heute tatsächlich hergestellt (siehe Abbildung 2.2).

Francis Glisson (ca. 1670) hatte sich zum Ziel gesetzt, die Volumenzunahme bei der Kontraktion zu bestimmen. Er benützte - so wie die Geschichte berichtet - seinen Biceps Brachii als Untersuchungsobjekt. Er legte seinen Arm in ein Gefäß mit Wasser und aktivierte seinen Biceps. Das Resultat war erstaunlich: Das Volumen nahm nicht zu, im Gegenteil, es nahm leicht ab. Die ersten Experimente an isolierten Muskel-Präparaten gehen auf Jan Swammerdam (ca. 1663) zurück. Er entwickelte eine Einrichtung zur genaueren Bestimmung der Volumenänderung bei Kontraktion. Sein Resultat war, dass sich das Volumen nicht verändert. Damit wurde die Theorie *Muskeln werden pneumatisch angetrieben* verworfen. Die darauf folgende Hypothese war, dass sich der Muskel physikalisch wie eine Wärmemaschine verhält. Zu dieser Zeit war der Wirkungsgrad der

Muskulatur bei Ausdauerbelastung von der Grössenordnung her bekannt. Der Wert lag bei ca. 20-30%. Heute weiss man, dass beim Fahrradfahren tatsächlich ein Wirkungsgrad von knapp 25% erreicht wird. Bei diesem Wert für den Wirkungsgrad ist die Resynthese von ATP aus Glucose und Fett miteingeschlossen. Die Theorie der Wärmemaschine wurde schnell widerlegt, da der Wirkungsgrad einer Wärmepumpe nur durch die absoluten Temperaturen der zwei Reservoirs gegeben ist:

$$\eta = \frac{T_{innen} - T_{aussen}}{T_{aussen}} = 0.25 \quad (2.1)$$

wobei die Aussentemperatur die Raumtemperatur ist ($T_{aussen} \approx 273^{\circ}\text{K} + 25^{\circ}\text{C} \approx 300^{\circ}\text{K}$). Es folgt, dass die Muskeltemperatur $T_{innen} \approx 400^{\circ}\text{K} \approx 130^{\circ}\text{C}$ betragen müsste. Eiweisse denaturieren (= sich verhärten!) bei Temperaturen um 45°C .



Abbildung 2.3: ARCHIBALD VIVIAN HILL (geb. 26. September 1886, Bristol, England - gest. 3. Juni 1977, Cambridge), britischer Physiologe und Biophysiker, der 1922 den Nobelpreis für Physiologie und Medizin (mit Otto Meyerhof) für Entdeckungen betreffend Wärmeproduktion im Muskel erlangte. Seine Forschung hat massgeblich an der Erkenntnis beigetragen, dass muskuläre Kraft durch Aufspaltung von Kohlenhydraten zu Laktat bei Abwesenheit von Sauerstoff entstehen kann. Kohlefaserbild gezeichnet von F.W. Schmin, 1923.

Erst die Versuche von W.O. Fenn und A.V. Hill ab ca. 1910 - 1940 (siehe Abbildung 2.3) brachten dann die Wende, indem sie den Muskel phänomenologisch richtig beschrieben. Für seine umfassenden und neuartigen Arbeiten am Skelettmuskel wurde A.V. Hill bereits 1922 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet. Erst 1957 wurde der eigentliche Mechanismus, die *Gleitflammetheorie*, die die Krafterzeugung erklärt, prinzipiell richtig beschrieben. Der erste molekulare Motor - jedoch noch nicht mit dieser Nomenklatur - wurde von A.F. Huxley eingeführt. Für diese Entdeckung wurde A.F. Huxley 1963 ebenfalls mit dem

Nobelpreis ausgezeichnet. Er konnte von den Arbeiten seines Namensvetters H.E. Huxley profitieren, der sich mit der Strukturanalyse des Muskels befasste (mehr dazu siehe Abschnitt Gleitfilamenttheorie).

2.3 Aufbau, Typisierung und Steuerung des Muskels

2.3.1 Aufbau

Das Organ Muskel besteht aus einer Vielzahl - mehrheitlich parallel angeordneter - Muskelfasern. Der Name Muskelfaser ist (fast) gleichbedeutend mit dem Begriff Muskelzelle oder schlechthin Zelle. (Bemerkung: Eine Zelle ist die kleinste Einheit des *Lebendigen*. Die Zelle und keine kleinere Einheit ist in der Lage, die Grundfunktionen des Organismus zu erfüllen.) Eine Muskelfaser besitzt im Vergleich zu anderen tierischen Zellen mehrere Zellkerne, da sie aus einer Verschmelzung von Zellen entstanden ist ¹. Die Fasern sind über Faszien zu Faserbündeln zusammen gebunden. Je nach Anordnung dieser Bündel, die in der Regel gut sichtbar sind, unterscheidet man zwischen parallelfaserigen, einfach gefiederten (englisch: pennate) und doppelt gefiederten Muskeln. Die Fasern selber sind von Auge nicht wahrnehmbar. Ein Muskel kann einen oder mehrere selbständige Ursprungsteile (Köpfe) besitzen, die in eine gemeinsame Endsehne auslaufen. Man unterscheidet zwischen ein-, zwei-, drei- oder vierköpfigen Muskeln. Ein Muskel kann aber auch mehrere hinter einander liegende Bäuche haben, die durch Zwischensehnen miteinander verbunden sind (siehe Abbildung 2.4). Ein Muskel mit seiner Sehne kann an mehr oder weniger komplizierten Bewegungen beteiligt sein, je nach Anzahl involvierter Gelenke. Man spricht von ein-, zwei- oder mehrgelenkigen Muskeln. Auf die Mehrgelenkigkeit und die Faserung und deren mechanische Funktion wird hier nicht weiter eingegangen. Eine Faser, oder eben eine Muskelzelle, kann bis zu mehreren Zentimetern lang sein. Sie ist aus einer

¹Aus den Somiten, die in einer frühen Phase der Embryonalentwicklung gebildet werden, entstehen die Myoblasten (myoblasts), Vorläuferzellen der Skelettmuskelzellen. Für die Entwicklung zu Myoblasten müssen die *myogenic genes*, welche Genregulationsproteine der Helix-Loop-Helix-Familie codieren, aktiviert werden. Die Myoblasten proliferieren einige Zeit, dann verschmelzen sie zu mehrkernigen, langen Muskelzellen. Der *fibroblast growth factor* (FGF) scheint die Fusion zu verhindern und die Proliferation der Myoblasten anzuregen. Die Verschmelzung findet nur statt, wenn alle Myoblasten Kontakt zur Extrazellulären Matrix haben. Nach der Fusion ist die Muskelzelle nicht mehr in der Lage, sich selbst oder ihre DNA zu teilen. Eine Muskelzelle kann eine ganze Palette von verschiedenen Proteinvarianten exprimieren, welche die Eigenschaften der Muskelzellen bestimmen. Je nach Bedingung können so verschiedene Muskelzellsorten entstehen, z.B. die weissen und die roten Muskelfasern. Die Muskelzelle kann sich zwar nicht mehr teilen, aber die Muskeln können auf drei Arten wachsen, und zwar: (1) durch Bildung neuer Muskelfasern durch Fusion von Myoblasten (geschieht fast nur in der Embryonalentwicklung) (2) durch Anlagern neuer Myoblasten an die Enden der bestehenden Fasern (Längenwachstum) und (3) durch Zellwachstum und Synthese neuer Myofibrillen innerhalb der Zelle (Dickenwachstum). In erwachsenen Menschen sind nur noch wenige Myoblasten als Satellitenzellen vorhanden. Sie stehen in engem Kontakt zu den Muskelfasern und können durch FGF zur Teilung angeregt werden. Bei kleineren Tieren (z.B. Mäusen) können durch Neubildung von Muskelzellen aus Myoblasten grosse Muskelschäden behoben werden, bei grossen Tieren funktioniert das offenbar nicht (Quelle: Internet). Mehr dazu siehe Kapitel Plastizität.

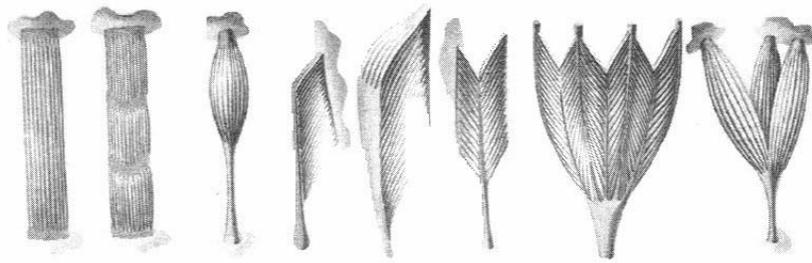


Abbildung 2.4: Muskeln mit unterschiedlichen Fiederungen und mit einem oder mehreren Köpfen. Von links: gerade - mit Zwischensehnen - spindelförmig - einfach gefiedert - einfach gefiedert mit Plattensehne - doppelt gefiedert - mehrfach gefiedert - dreiköpfig.

grossen Anzahl parallel angeordneter Myofibrillen zusammengesetzt, die an der Z und M-Linie lose, d.h. schwach elastisch miteinander verbunden sind (siehe Abbildung 2.5). Generell wird angenommen, dass diese Verbindung die parallele Anordnung stabilisiert und die benachbarte Ausrichtung der Sarkomere garantiert. Mechanisch bedeutet diese Parallelschaltung, dass die Kraft, die eine Faser zu erzeugen vermag, die Summe der Kräfte aller im Schnitt vorkommenden Strukturen ist. Die Myofibrillen selber sind in Längsrichtung durch die Z- und M-Linie stark strukturiert. Der Abschnitt von Z-Linie zu Z-Linie wird als Sarkomer bezeichnet. Die Sarkomere, genauer die Halb-Sarkomere, bilden auf einer

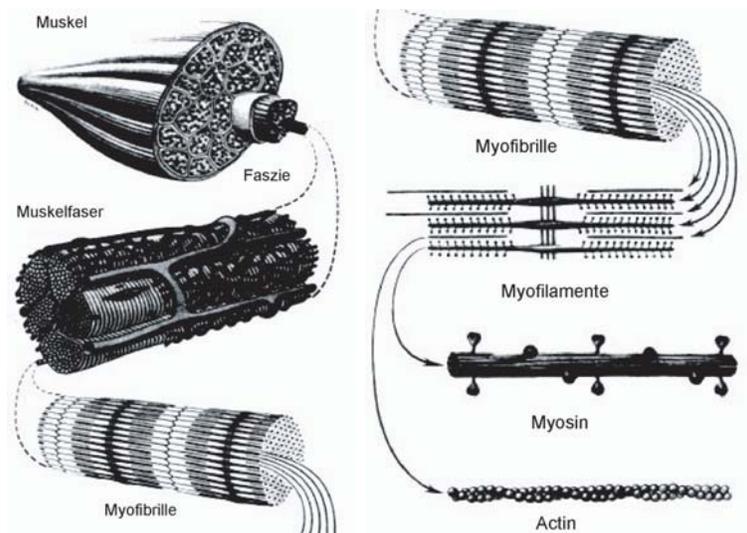


Abbildung 2.5: Hierarchische Organisation des quergestreiften Skelettmuskels. Der Muskel ist in Faszien unterteilt, die ihrerseits aus Faserbündeln bestehen. Eine einzelne Faser enthält mehrere hundert Myofibrillen. Die strukturelle Einheit ist das Halbsarkomer, das aus den kontraktilen Proteinen Aktin und Myosin zusammengesetzt ist.

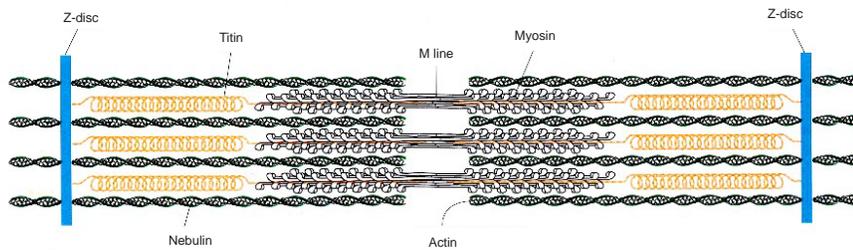


Abbildung 2.6: Organisation der Proteine in einem Sarkomer. Jedes Titin Molekül erstreckt sich von der Z-Linie zur M-Linie - eine Distanz von etwa $1 \mu\text{m}$ beim Froschmuskel. Ein Teil des Titin-Moleküls ist direkt mit dem Myosinfilament assoziiert. Der Rest des Moleküls ist elastisch und verändert seine Länge, während das Sarkomer sich verkürzt oder verlängert.

nicht molekularen Stufe die *mechanische* Einheit eines *biologischen* Motors (siehe Abbildung 2.6). Sie enthalten den kontraktilem Apparat (Myosin und Aktin), welcher die Kraftentwicklung und die aktive Verkürzung des Muskels bewirkt. Die kontraktilem Komponenten generieren dabei nur in verkürzender Richtung Kraft, die mit zunehmender Sarkomerlänge aber abnimmt. Das Protein Titin verhindert, dass ein Sarkomer auseinander gleiten kann. Es wirkt wie ein elastisches Band. Die Sarkomerlänge beim Skelettmuskel des Menschen beträgt ca. $2.6 \mu\text{m}$, beim Froschmuskel ca. $2.1 \mu\text{m}$ (siehe Abschnitt Kraft-Längen-Relation, Kapitel ...).

2.3.2 Fasertypen

Muskeln verschiedenster Spezies unterscheiden sich massgeblich in ihren Kontraktionseigenschaften, eine Tatsache, die sich offensichtlich in den verschiedenen Verkürzungsgeschwindigkeiten ausdrückt. Diese Unterschiede korrelieren stark mit der ATPase Aktivität des Myosins. Die Skelettmuskeln des Frosches fallen in zwei unterschiedliche Klassen: twitch Fasern und tonische Fasern. Erstere haben nur eine motorische Endplatte (Nerv-Muskel-Verbindung), und das Sarkolemma ist elektrisch erregbar. Das zu erreichende Potential für eine Depolarisierung und Einleitung der Kontraktion ist so hoch, dass die Depolarisierung einem Alles-oder-Nichts-Prinzip folgt und die Kontraktion zuckartig stattfindet. Tonische Fasern dagegen haben mehrere motorische Endplatten und werden stufenweise und langsam erregt. Fast alle Fasern der Skelettmuskulatur von Säugetieren bestehen aus twitch Fasern, die in einer ersten Grobeinteilung in die Grundtypen *langsam* (slow, slow twitch, rote Fasern, Typ I) und *schnell* (fast, fast twitch, weisse Fasern, Typ II) unterteilt werden. Diese zwei Typen unterscheiden sich bezüglich maximaler Verkürzungsgeschwindigkeit und Ausdauer. Schnelle Fasern können sich etwa 3-5 mal schneller verkürzen als langsame Fasern. Da die entwickelte Spannung (Kraft pro Querschnittsfläche) für beide Fasertypen etwa von gleicher Grössenordnung ist (siehe Faulkner et al, 1986), folgt, dass schnelle Fasern eine 3-5 mal grössere mechanische Leistung

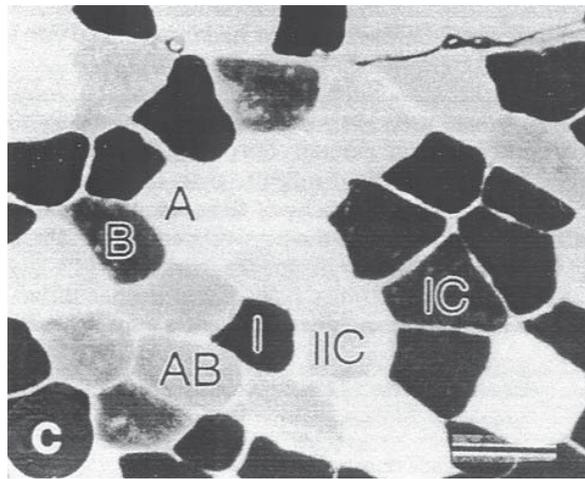


Abbildung 2.7: Fasertypisierung durch histochemische Färbung und Demonstration der myofibrillären ATPase (mATPase) Aktivität. Sie ermöglicht die Unterscheidung zwischen schnellen und langsamen Muskelfasern in einem Muskel. Dünne Querschnitte werden in saure oder basische Lösung inkubiert. Die saure Inkubation blockt die Aktivität der schnellen MHC (Typ 2A, 2X, 2B) aber nicht die langsamen (Typ 1). Aus Staron et al. 2000.

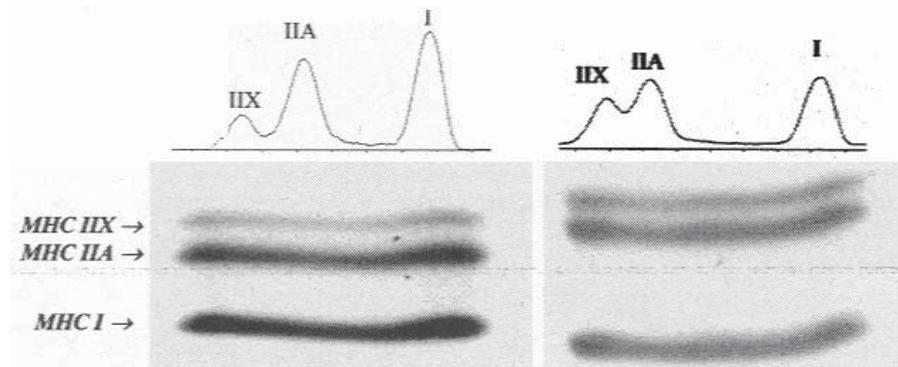


Abbildung 2.8: MHC Identifikation anhand von SDS-PAGE (Sodium dodecyl sulphate (SDS) polyacrylamide gel electrophoresis (PAGE)). Diese Methode basiert auf der Grundlage der Mobilität von Molekülen in einer stark viskosen Umgebung unter Einwirkung eines elektrischen Feldes. Verschiedene Isoformen von Molekülen oder auch verschiedene Massen von Proteinen zeigen eine spezifische Mobilität, wodurch sie im Gel lokal getrennt werden. Aus Andersen & Aagaard, 2000.

abgeben können als langsame Fasern. Generell gilt, dass langsame Fasern (Typ I) eine grössere Kraftausdauer besitzen als die schnellen; sie ermüden langsamer. Sie weisen auch einen höheren Mitochondriengehalt auf, der eine raschere Resynthese von ADP zu ATP ermöglicht. Parallel dazu ist die Versorgung der Typ I Fasern mit Kapillaren sowie ihr Myoglobingehalt im Vergleich zu Typ II Fasern höher. Myoglobin ist der Sauerstofftransporter innerhalb der Muskelfa-

ser. Myoglobin ist in seiner Struktur dem Hämoglobin, dem roten Blutfarbstoff, sehr ähnlich. Der Begriff *rotes* und *weisses* Fleisch bei Tieren spielt auf den Myoglobingehalt und damit auf die Fasertypenzusammensetzung der betreffenden Muskeln an. Für die Unterschiede in der Kontraktionsgeschwindigkeit ist die chemische Zusammensetzung des Myosinmoleküls verantwortlich, und zwar speziell die so genannte schwere Myosinkette (MHC: Myosin Heavy Chain). In der Kopfreion der MHC befindet sich die ATP-Bindungsstelle, welche als Enzym (mATPase) für die Spaltung von ATP zuständig ist. Die Geschwindigkeit, mit der ein Muskel verkürzt, hängt im Wesentlichen von der ATP-Hydrolyse-Rate dieser Bindungsstelle ab. Der langsamere der beiden schnellen Typen II wurde mit IIA, der schnellere mit IIB bezeichnet, wobei *A* den Beginn und *B* das Ende des *Schnellfaserkontinuums* markieren soll. Erst mit Hilfe der MHC-Isoformenidentifikation wurde klar, dass bei kleinen Säugern noch ein vierter Fasertyp existiert. Dieser Fasertyp ist der schnellste aller Fasertypen und kennzeichnet das (vermutlich) tatsächliche Ende des Schnellfaserkontinuums. Da der menschliche Typ IIB nicht homolog zum tierischen Typ IIB war, wurde der menschliche Typ IIB zu IIX/D umbenannt. Zurzeit existieren vier Methoden, nach denen Muskelfasertypen identifiziert werden können: (1) die histochemische Färbung der ATPase (mATPase-Färbung, siehe Abbildung 2.7), (2) die biochemische Identifikation der metabolisch-enzymatischen Eigenschaften, (3) die Immunohistochemie und (4) die MHC-Isoformenidentifikation (siehe Abbildung 2.8). Nicht alle Methoden führen immer zu identischen Klassifikationen. Die erste beruht auf der Inhibition der ATPase Aktivität in sauren oder basischen Lösungen. Sie ermöglicht eine grobe Unterscheidung zwischen schnellen 2A und 2B sowie langsamen Fasertypen. Die dritte basiert im Grunde auf der Immunostaining Methode, bei der ATPase-spezifische Antikörper in Kombination mit fluoreszierenden Molekülen benützt werden, um ATPasen spezifisch anhand bildgebender Verfahren zu identifizieren. Die vierte Methode macht von der Tatsache Gebrauch, dass die verschiedenen MHC Isoformen auch eine unterschiedliche Mobilität in Elektrophorese-Experimenten (SDS-PAGE) aufweisen (siehe dazu Schiaffano et al., 1989).

2.3.3 Die Steuerung (Regulation) der Muskelkontraktion

Grundregeln aus der Physiologie für erregbare Zellen sind folgende: Eine Nervenzelle reagiert auf einen Reiz mit deren Fortleitung, eine Muskelzelle reagiert auf einen Reiz mit einer Kontraktion. Beide Zellen funktionieren nach dem Alles-oder-Nichts-Prinzip. Wenn ein Impuls im Motoneuron an der neuromuskulären Endplatte ankommt, wird der Transmitter Acetylcholin freigesetzt. Dieser diffundiert durch den synaptischen Spalt und depolarisiert die postsynaptische Membran der Muskelfaser. Dadurch werden Aktionspotentiale generiert (siehe Abbildung 2.9, schwarze Pfeile), die sich entlang der Fasermembran und der T-Tubuli in die Muskelfaser fortsetzen. Das Aktionspotential ist das Signal für die Kontraktion. Es breitet sich entlang besonderer Einfaltungen der Plasmamembran, den T-Tubuli (transversale Tubuli), tief in das Innere der Muskelfaser aus. An den Stellen, an denen die T-Tubuli mit dem sarkoplasmatischen Reticulum

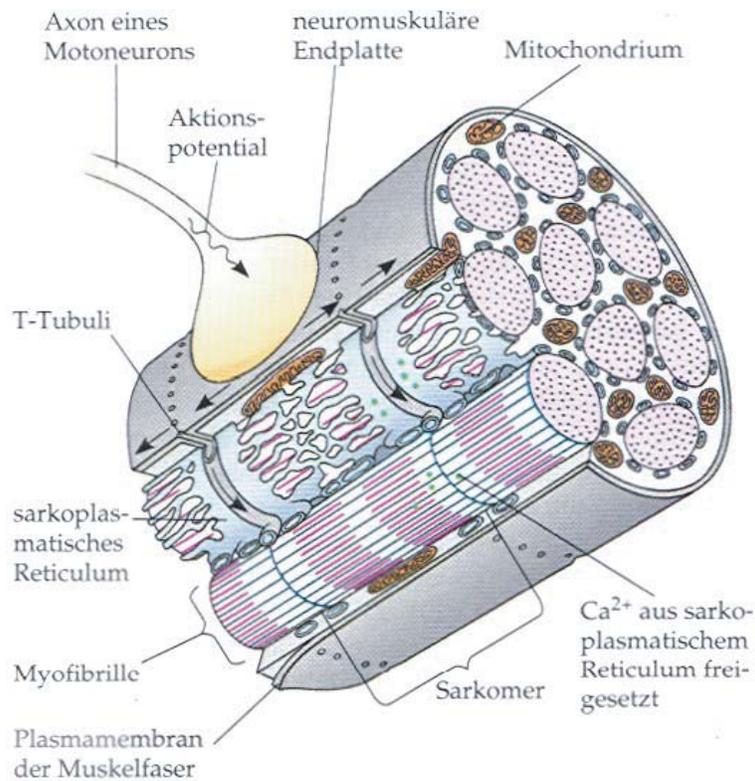


Abbildung 2.9: Schematische Zeichnung der motorischen Endplatte und der Faser mit Tubulus-System. Ein Aktionspotential löst eine Polarisationsänderung der Muskelmembran aus, wodurch Calcium in den kontraktilem Apparat fließt. Die Pfeile deuten auf die Fortleitung der Aktionspotentiale hin. Adaptiert von Campbell & Reece, 6th Edition.

in Kontakt stehen, verändert das Aktionspotential die Membranpermeabilität des Reticulums, was eine Calcium-Freisetzung ermöglicht. Die Calcium-Ionen binden an das Troponin, welches seine Konformation ändert und das Tropomyosin verschiebt; so kann die Verbindung zwischen Aktin und Myosin (Querbrücke bzw. cross-bridge) entstehen (siehe Abbildung 2.10). Die Kontraktion des Muskels ist eingeleitet. Die Kontraktion wird beendet, wenn das sarkoplasmatische Reticulum das Calcium wieder aus dem Cytosol in sein Lumen zurück gepumpt hat, und mit der Abnahme der Calciumkonzentration der Tropomyosin-Troponin-Komplexe die Bindungsstellen am Aktin wieder blockiert.

2.3.4 Die motorische Einheit

Als motorische Einheit bezeichnet man ein einzelnes motorisches Neuron (α -Motoneuron) und sämtliche von diesem Neuron innervierten Muskelfasern. Ein motorisches Neuron besteht aus einer Nervenzelle mit kurzen und langen Fortsätzen. Motoneurone haben ihre Zellkörper im ventralen Vorderhorn des Rückenmarks. Ein Muskel kann von mehreren hundert Motoneuronen gesteuert wer-

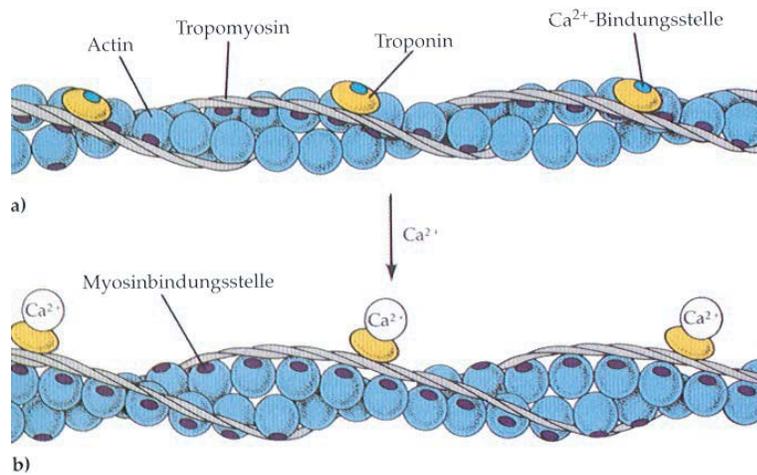


Abbildung 2.10: Schematische Darstellung der Aktivierung des Aktinfilaments (Thin filament activation). Binden von Ca^{2+} an Troponin initiiert eine Konformationsänderung des Troponin-Tropomyosin-Komplexes, wobei diese Änderung Bindungsstellen der Aktin-Monomere freigibt ($a \rightarrow b$). Myosine können nun an Aktin binden. Die Deaktivierung funktioniert vice versa, wobei die Querbrückenbildung unterbunden wird. Adaptiert von Campbell & Reece, 6th Edition.

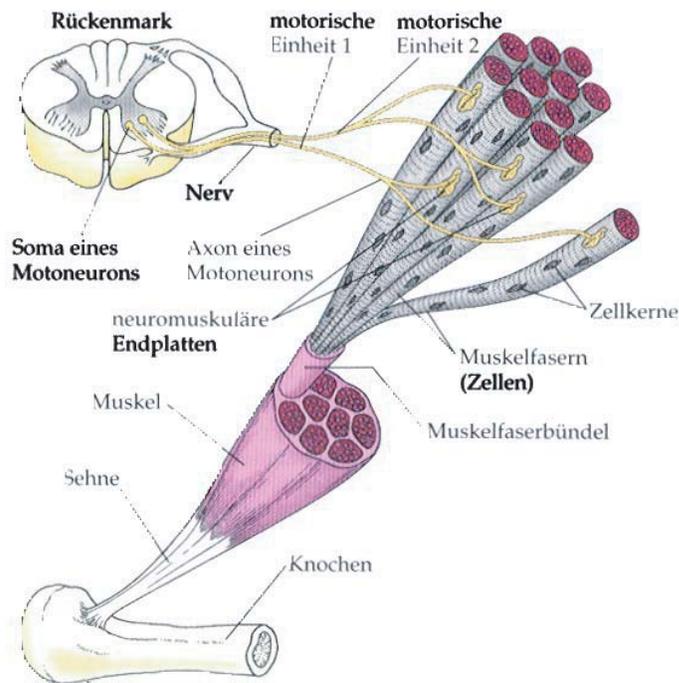


Abbildung 2.11: Bildliche Darstellung der Steuerungseinheit *Motorische Einheit*. Quelle ??

den, von denen jedes ein bestimmtes Kontingent an Muskelfasern innerviert, die meist verstreut im Muskel liegen. Wenn das Motoneuron feuert, kontrahieren sich sämtliche von ihm innervierten Muskelfasern gleichzeitig. Die Kraft, die die Kontraktion auslöst, wird durch die Anzahl der Muskelfasern und deren Querschnitt bestimmt, die von diesem Motoneuron innerviert werden. In den meisten Muskeln gibt es motorische Einheiten mit unterschiedlich vielen Muskelfasern: Manche Motoneuronen innervieren nur wenige Fasern, wohingegen andere mehrere hundert Muskelfasern steuern. (Vergleich: Verhältnis Quadriceps zu Iris-Muskel = 15:1).

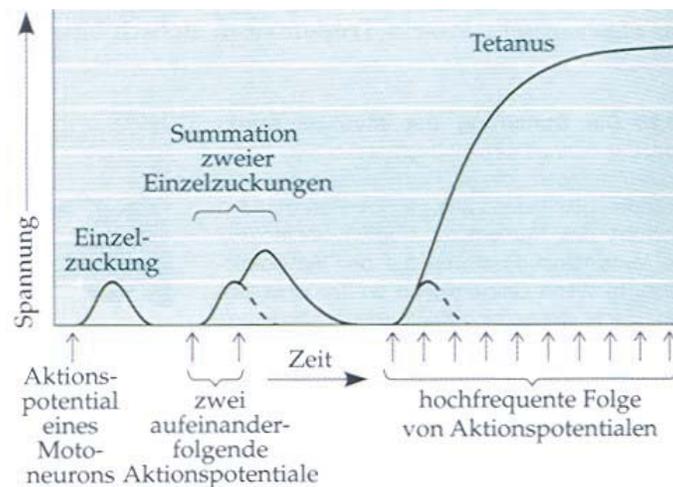


Abbildung 2.12: Kraftantwort einer Muskelfaser auf unterschiedliche Folgen von Aktionspotentialen. Ein einzelner Puls generiert eine typische Einzelzuckung. Zwei aufeinander folgende Stimuli bewirken eine Überhöhung der Kraft bei der zweiten Zuckung. Die Muskelfaser gelangt in den so genannten *Tetanus*, in dem die Kraftantwort glatt ist und eine Sättigung erreicht, falls eine hochfrequente Folge von Aktionspotentialen einwirkt. Adaptiert von Campbell & Reece, 6th Edition.

Ein einzelnes Aktionspotential löst eine Einzelzuckung mit einer kleinen Kraftantwort aus. Wird die Muskelfaser mit einer Serie von Aktionspotentialen stimuliert, wird die Kraftantwort grösser, wobei die Stärke der Kontraktion durch die Frequenz der Aktionspotentialen bestimmt wird. Bei genügend hoher Stimulationsfrequenz verschmelzen die Einzelzuckungen in eine permanente gleich bleibende Kontraktion des Muskels, den Tetanus, da eine konstante hohe Ca^{2+} vorliegt (siehe Abbildung 2.12). Die Rekrutierung der Motoneuronen folgt im Allgemeinen dem *size principle* von Henneman und Mitarbeiter (1965). Kleine Motoneuronen, (d.h. Motoneuronen, bei denen eine kleine Potentialdifferenz genügt, um eine Einzelzuckung auszulösen) werden zuerst aktiviert, dann die mittleren und am Ende, d.h. bei maximaler Willküraktivität, dann noch die grossen. Kleine Motoneuronen steuern - grob ausgedrückt - Typ I Fasern, grosse Motoneuronen Typ II Fasern (siehe zum Beispiel Binder und Mendell 1990). Dieses so genannte Grössenordnungsprinzip (*size principle*) ist die physiologisch-neurologische Grundlage für das abgestimmte Ansprechen der motorischen Ein-

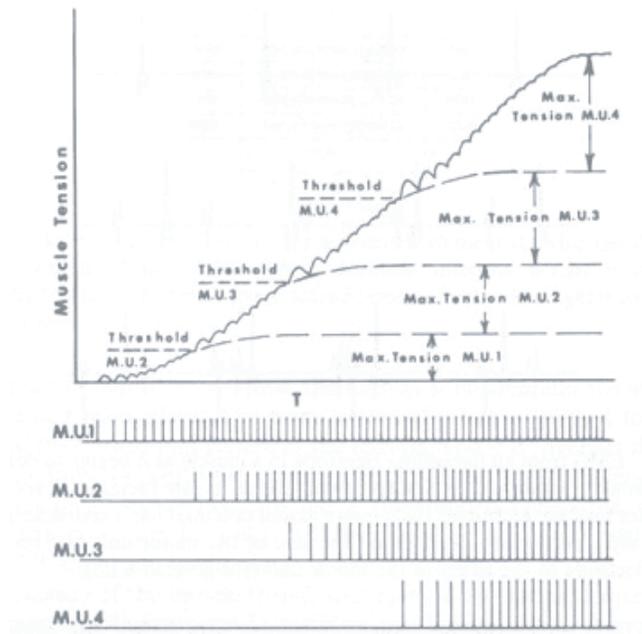


Abbildung 2.13: Kraftantwort eines Muskels auf steigende Aktivität; Schematische Darstellung des Henneman-Prinzipes. Beispiel mit vier Motoneuronen, MU1, MU2, MU3 und MU4. Aus D.A. Winter, 1979: Biomechanics of Human Movement.

heiten, wenn eine gleichmässige Kontraktion erfolgen soll. Diese Feststellung trifft auch für motorische Einheiten menschlicher Muskeln zu (Millner-Brown und Mitarbeiter 1973, Edgerton und Mitarbeiter 1983).

2.4 Experimentelle Resultate

2.4.1 Kraft, Geschwindigkeit und Wärme: Hill's Experimente

Fenn und Hill haben in der Zeit von ca. 1910 bis 1950 fundamentale Versuche durchgeführt, um die mechanischen und thermodynamischen Eigenschaften der Skelettmuskulatur phänomenologisch korrekt zu beschreiben. Die typischen Versuche waren (1) Messen der Verkürzungsgeschwindigkeit bei vorgegebener Last und (2) Messen der Wärmeproduktion durch Aktivieren des Muskels bei isometrischen und isotonischen Bedingungen. Hill erkannte, dass die Verkürzungsgeschwindigkeit bei gegebener Last konstant ist und mit zunehmender Last abnimmt bis zur isometrischen Kraft, bei der die Verkürzungsgeschwindigkeit verschwindet. Um einen Muskel bei konstanter Last verkürzen zu lassen, bediente er sich der Schwerkraft; er liess eine Masse von einem Muskel hochheben und bestimmte nach kurzer Einschwingzeit die Geschwindigkeit der Verkürzung des Muskels im Vergleich zu seiner Länge. Das Verkürzen des Muskels wurde durch einen auf Magneten beruhenden Lösemechanismus ermöglicht (siehe Ab-

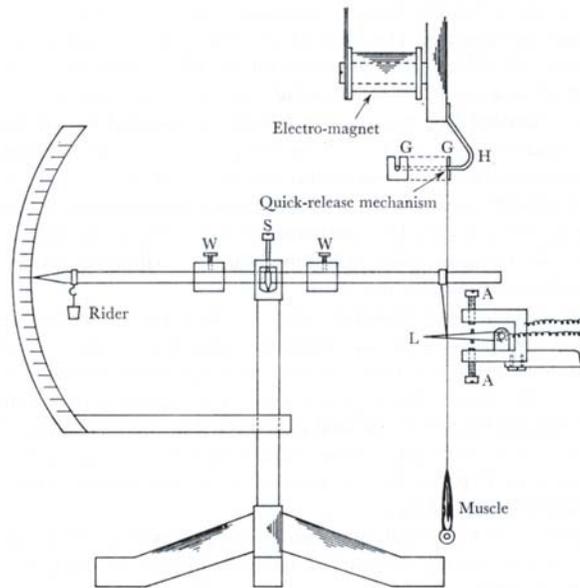


Abbildung 2.14: Apparatur zur Bestimmung der Verkürzungsgeschwindigkeit bei vorgegebener Last, konstruiert von A.V. Hill um 1910. Das Anbringen einer konstanten Last bei gleichzeitiger Verkürzung löste Hill mit Hilfe der Schwerkraft. Der Muskel wurde zuerst bei fixierter Länge maximal aktiviert. Ein Lösemechanismus (quick-release mechanism) ermöglichte dem Muskel dann, sich unter der Last der Masse zu verkürzen. Aus Hill, 1970.

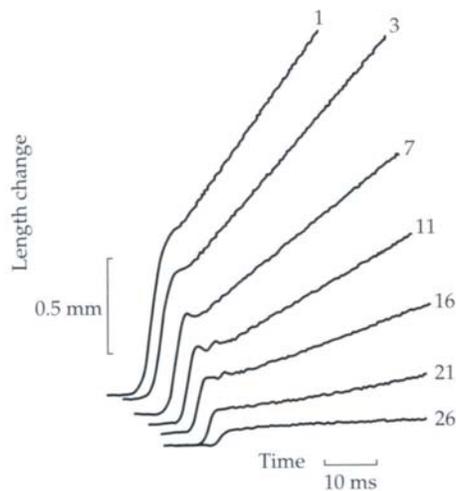


Abbildung 2.15: Datenset eines Hill'schen Experiments. Die Kurven stellen die Verkürzung bei verschiedenen Lasten (Zahlen in Gramm) dar. Nach dem Löseprozess, in dem die Länge sprunghaft ändert, verkürzt sich der Muskel ungefähr mit konstanter Geschwindigkeit (Jewell & Wilkie, 1958).

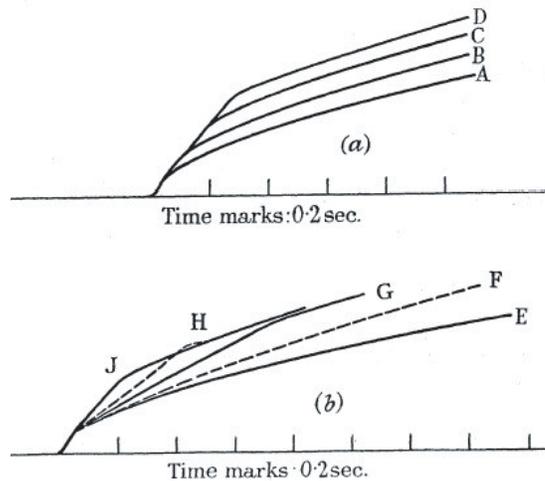


Abbildung 2.16: Wärmeproduktion während isotonischer Verkürzung (Galvanometer-Messung). Tetanus bei 0°C. Oben: Verkürzung von verschiedenen Distanzen bei der Last von 1.9 g. A ist isometrisch und stellt die Aktivierungsenergie dar. B: 10%, C: 25%, D: 30% von L_0 . Unten: Verkürzung von 25% L_0 unter verschiedenen Lasten. E ist isometrisch, F-J ist bei sinkenden Lasten (J: 1.9 g). Aus Hill, 1938.

bildung 2.14). Die Längenänderung bestimmte Hill über einen Hebel und einen Potentiometer. Die Abbildungen 2.15 und 2.16 zeigen typische Resultate dieser Experimente. Der Nullpunkt in Abbildung 2.15 ist bei jedem Test verschoben, damit der Verlauf der Verkürzung, auf der y-Achse dargestellt, besser ersichtlicher ist. Nach einer Einschwingzeit von ca. 10 ms bleibt die Verkürzungsgeschwindigkeit konstant, denn die Steigung der Graphen ist annähernd konstant. Da die Verkürzungsgeschwindigkeit konstant ist, verschwindet die Massenträgheit, d.h. die (aktive) Muskelkraft entspricht der angehängten Last. Wenn man nun in einem neuen Graphen die Geschwindigkeit im Verhältnis zur Last aufträgt, erhält man die berühmte Hill'sche Kraft-Geschwindigkeits-Relation. Einen guten Review über den heutigen Stand der Forschung im Bereich der Muskulatur kann bei Bottinelli & Reggiani (2000) und He et al. (2000) nachgelesen werden.

2.4.2 Die Hill'schen Relationen zwischen Kraft, Wärme und Geschwindigkeit

Aus oben erwähnten experimentellen Resultaten hat Hill Formeln abgeleitet, die einerseits die Kraft-Geschwindigkeits-Relation (oder die Geschwindigkeit gegenüber der Last) bestimmen und andererseits die Wärmeproduktionsraten angeben. (Bem.: Hill hat dazumal für die Kraft das Symbol P verwendet. Dieses Symbol wird auch heute noch sehr oft verwendet, um die Muskelkraft im Zusammenhang mit der Hill'schen Relation zu formulieren. Daher wird auch hier dieses Symbol für die Kraft verwendet.) Die Formel für die Kraft-Geschwindigkeits-Relation einer voll aktivierten Faser lautet:

$$P(v) = P_0 - (P_0 + a) \frac{v}{v + b} \quad (2.2)$$

mit P_0 = isometrische Maximalkraft und a, b Parameter, die den Motor *Muskelfaser* charakterisieren. Der Graph dieser Relation ist in Abbildung 2.17 dargestellt. Hill experimentierte vorwiegend mit ganzen Froschmuskeln. Ein kompletter Muskel enthält in der Regel immer Anteile verschiedener Fasertypen. Bei kleiner Last ist der Effekt der schnellen Fasern gut ersichtlich.

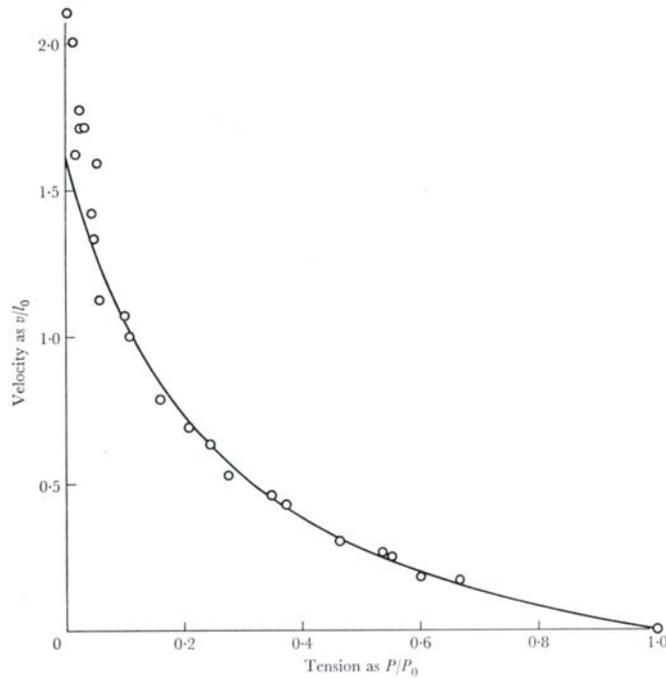


Abbildung 2.17: Die Kraft-Geschwindigkeits-Relation (P-v) aufgrund der Daten aus den Verkürzungsexperimenten. Die Geschwindigkeit ist mit der Muskelänge normiert, die Kraft (Last) mit der isometrischen Maximalkraft (für $v = 0$). Aus Hill, 1938.

Die obige Kraft-Geschwindigkeits-Relation wurde später sowohl von A.V. Hill selber als auch von anderen Autoren (Abbildung 2.18) an einzelnen isolierten, intakten wie gehäuteten, Fasern überprüft. Das Ergebnis all dieser Versuche zeigte, dass die Hill'sche Kraft-Geschwindigkeits-Relation eine gute *empirische* Formel, eine charakteristische Grösse, ist, die die experimentellen Resultate sehr gut wiedergibt. Wie wir später sehen werden, beschreibt diese Beziehung, die mechanischen Eigenschaften des kontraktiven Elementes. Aus dieser fundamentalen Charakteristik kann die mechanische Leistung direkt bestimmt werden. Sie ist gegeben durch das Produkt:

$$L(v) = v \cdot P(v). \quad (2.3)$$

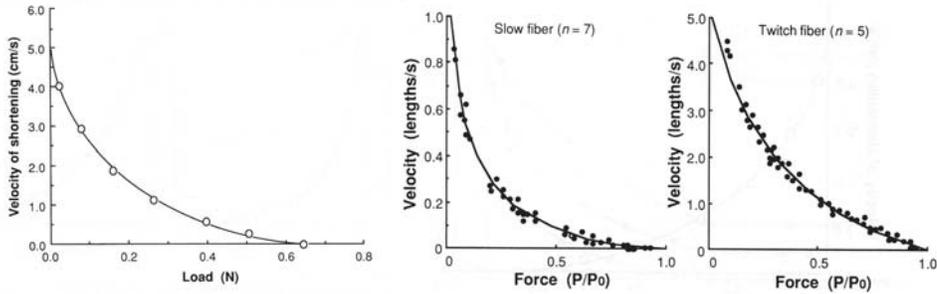


Abbildung 2.18: Kraft-Geschwindigkeits-Relation für einzelne Fasern. Links: Versuche von A.V. Hill, 1938. Faser des *M. sartorius* des Frosches, im Tetanuszustand durch elektrische Stimulation und bei 0°C. Rechts: Versuche von J.I. Lännergren, 1978. Fasern des *M. Illiofibularis*, Slow-Fasern chemisch aktiviert bei 20°C, Twitch-Fasern elektrisch stimuliert.

Aus den Wärmemessungen hat Hill eine erste und später dank genaueren Apparaturen eine korrigierte zweite Formel für die Wärmeproduktionsrate in Abhängigkeit der Verkürzung angegeben. Das Besondere an diesen Formeln ist, dass sie durch die gleichen charakteristischen Parameter P_0 , a und b definiert sind. Diese Formeln für die Wärmeproduktionsrate einer voll aktivierten Faser lauten:

1. Formel:

$$\dot{Q}(v) = a(b + v) \quad (2.4)$$

und die 2. Formel:

$$\dot{Q}(v) = \frac{a}{2} \left(1 + \frac{P(v)}{P_0} \right) (b + v) \quad (2.5)$$

Bem.: Die 2. Formel ist nicht die Originalformel von Hill, sondern aus didaktischen Gründen durch J.D. etwas vereinfacht.

Mit diesen Formeln kann die Leistung und die Wärmeproduktionsrate der aktiven Faser beschrieben werden und damit auch der Wirkungsgrad $\eta(v)$. Dieser ist durch den Ausdruck:

$$\eta = \frac{L(v)}{\dot{Q}(v) + L(v)} \quad (2.6)$$

gegeben.

Ikai und Fukunga (1968, 1970) haben die isometrische Kraft P_0 (Werte zwischen 40 Ncm^{-2} und 80 Ncm^{-2}), Faulkner et al. (1986) hat die Leistung des Skelettmuskels beim Menschen bestimmt, wobei nur zwischen Typ I und Typ II unterschieden wurde. Daraus können die dynamischen Parameter a , b , P_0 bestimmt werden. Neuere Messungen zeigen, dass die isometrische Kraft bezogen auf den physiologischen Querschnitt etwas nach unten korrigiert werden muss. Nach Agaard et al. (2001) gilt für intakte Fasern: $P_0 \approx 25 \text{ Ncm}^{-2}$. Neuere Werte

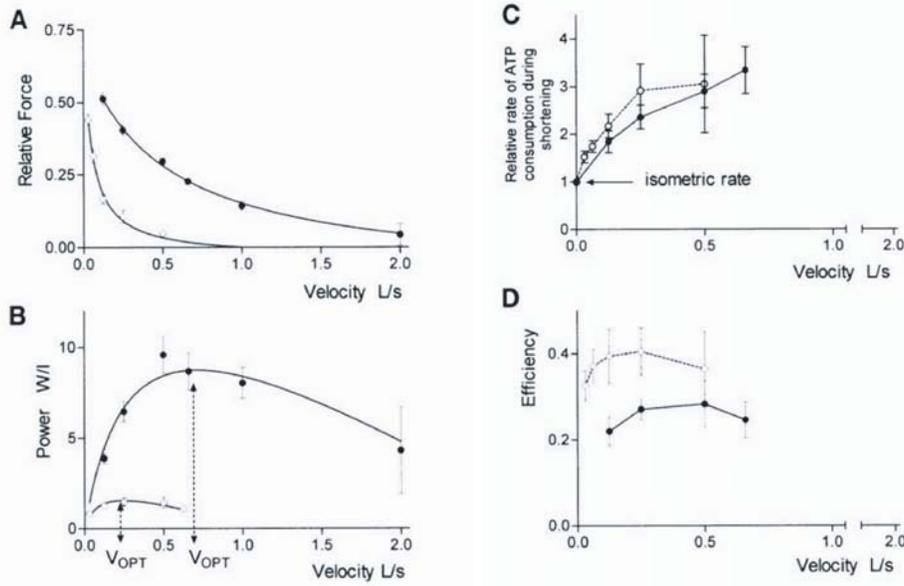


Abbildung 2.19: Mechanische und energetische Parameter von zwei Muskelfasern mit unterschiedlichen MHC Isoformen. Legende: \circ = Typ 1 (langsam), \bullet = Typ 2B (schnell). (A) Kraft, (B) Leistung in Watt pro Liter, (C) Totale Energiefreisetzung relativ zum isometrischen Wert, (D) Wirkungsgrad als Funktion der Verkürzungsgeschwindigkeit von gehäuteten Fasern bei voller Aktivierung und optimaler Sarkomerlänge. Aus Reggiani et al. (2000).

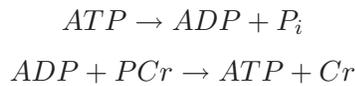
für gehäutete Fasern haben Reggiani et al. (2000) publiziert. Sie haben unter anderem auch die Leistung und den Wirkungsgrad bestimmt (siehe Abbildung 2.19).

Zusammenfassend und im Sinne einer Grössenordnung kann man für die charakteristischen Parameter P_0 , a und b einer intakten Faser des Menschen folgende Werte zuordnen mit: A_0 = physiologische Querschnitt und l_0 = Länge der Faser:

$$\begin{aligned} \text{Typ I} : \quad P_0 &\approx 25 \text{ N/cm}^2 \cdot A_0, \quad a/P_0 \approx 0.15, \quad b \approx 0.3 \text{ l}_0 \cdot \text{s}^{-1} \\ \text{Typ II} : \quad P_0 &\approx 25 \text{ N/cm}^2 \cdot A_0, \quad a/P_0 \approx 0.25, \quad b \approx 1.5 \text{ l}_0 \cdot \text{s}^{-1} \end{aligned} \quad (2.7)$$

Auffällig ist, dass die maximale isometrische Kraft nicht stark vom Typ abhängig ist. Dies ist ein Hinweis, dass der jeweilige MHC-Typ die Reaktionsgeschwindigkeit als Enzym beeinflusst, nicht aber die in der Querbrücke generierte Kraft.

Die Bedeutung des ATP bei der Muskelkontraktion wurde schon früh erkannt. ATP hydrolysiert zu ADP und anorganischem Phosphat (P_i), bevor es vom Myosin dissoziiert. Lohmann zeigte 1934, dass im Muskel unter bestimmten Bedingungen eine reversible Reaktion stattfindet, bei der sich ATP und PCr in Gleichgewicht befinden. Die Reaktion (mit Hilfe des Enzyms CPK) nimmt folgende einfache Form an:



mit einer Gleichgewichtskonstante K :

$$K = \frac{[ATP] \cdot [Cr]}{[ADP] \cdot [PCr]} \approx 20$$

Diese Eigenschaft benutzte Wilkie (1968) bei einem präparierten Muskel, um den Zusammenhang zwischen der chemischen Energie von ATP einerseits und der mechanischen Arbeit und der Wärmeproduktion andererseits herzustellen (siehe Abbildung 2.20). Im Experiment hat er dabei den Sauerstoff blockiert, um die Energiegewinnung auf rein anaerobem Weg zu garantieren. In den präparierten Muskelproben ist die Abnahme an PCr um ein Mol gleichbedeutend mit dem Zerfall von einem Mol ATP . Durch Messen der PCr -Konzentration,

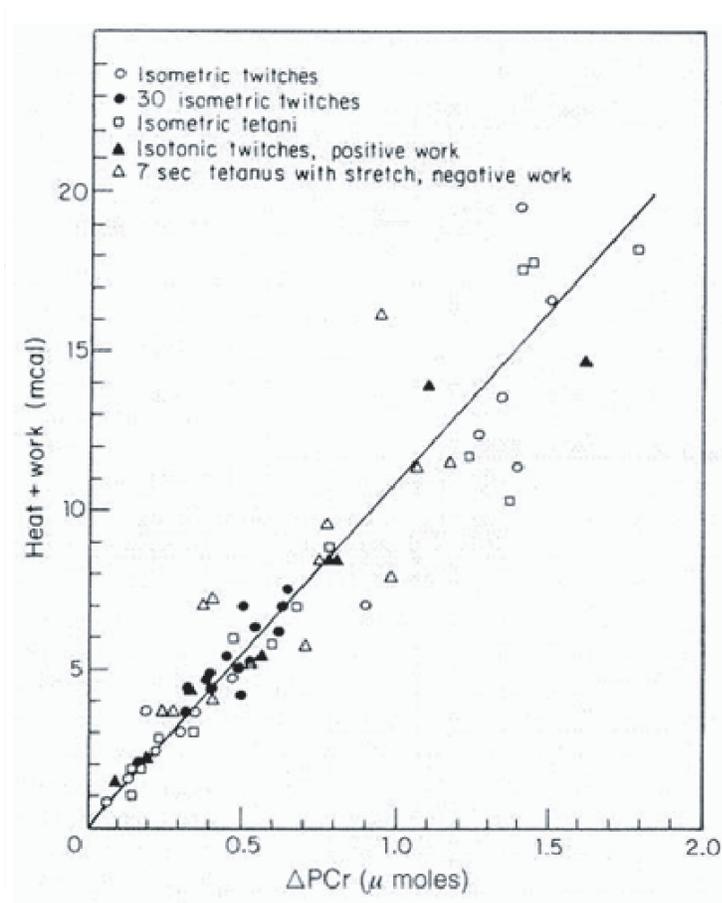


Abbildung 2.20: Gemessene Relation zwischen dem Abbau von Kreatinphosphat (als Mass für den ATP-Verbrauch) und der Energieumwandlung in Form von Arbeit und Wärme.

der geleisteten mechanischen Arbeit sowie der Wärmeproduktion wurde belegt, dass unabhängig von der Art der Innervation oder den Testbedingungen (isometrisch, isotonisch) *ATP* der Energielieferant ist.

2.4.3 Weitere experimentelle Ergebnisse, die den biologischen Motor charakterisieren

Effekte der Kraft-Längen-Relation Die aktive Kraft, die eine Faser als linearer Motor bei konstanter Länge (isometrisch) erzeugen kann, ist von seiner momentanen Länge abhängig. Im verlängerten Zustand ist die Kraft kleiner, da die Überlappung von Aktin und Myosin kleiner und damit auch die maximale Anzahl an Bindungen reduziert ist. Im verkürzten Zustand tritt eine Hemmung auf, denn die *Nachbarüberlappung* verringert die Brücken-Aktivität. Mehr dazu ist im Abschnitt Folgerungen aus der Gleitfilament-Theorie beschrieben (siehe Kapitel ...).

Mensch und Frosch haben nicht die identischen Aktin- und Myosinproteine. Darum ist in der Regel auch die Kraft-Längen-Relation, nicht von der Form, aber vom Bereich her, unterschiedlich. Diese Beziehung ist für eine Muskelfaser des Menschen (in *in vivo* gemessen) in der unteren Abbildung 2.21 dargestellt. Das Plateau, hier nicht so gut ersichtlich, reicht von ca. 2.6 μm bis ca. 2.8 μm . Dies ist der Bereich, welcher - von der Konstruktion her - die grösste isometrische Krafterzeugung zulässt. In diesem Längen-Bereich, dem sogenannten Plateaubereich, hat Hill die obige Kraft-Geschwindigkeits-Relation bestimmt.

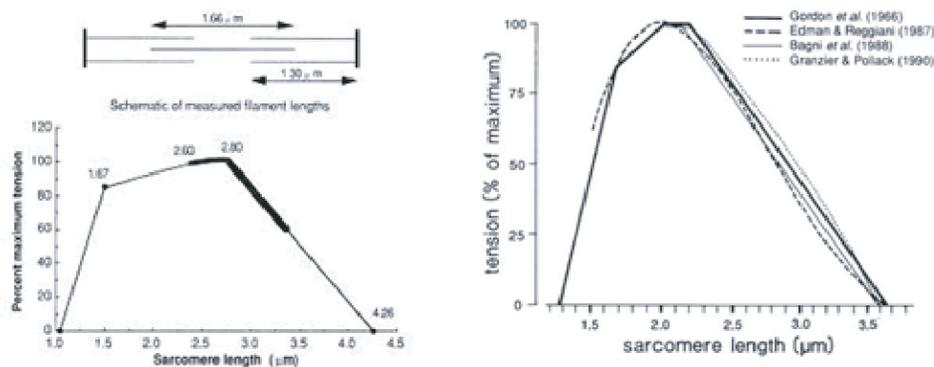


Abbildung 2.21: Die Kraft-Längen-Relation. Links: Die Relation für eine Faser des Menschen (Lieber et al., 1994). Rechts: Relation für eine Faser des Frosches von mehreren Autoren als Vergleich.

Die Experimente, um diese aktive Kraft-Längen-Beziehung zu messen, sind eigentlich nicht so trivial wie man denken könnte, da im absteigenden Ast der Kraft-Längen-Relation das System *Myofibrille* Instabilitäten aufweist. Dieses Problem werden wir zu einem späteren Zeitpunkt wieder aufgreifen. Aufgrund dieser Instabilitäten muss beim Messvorgang die Sarkomerlänge auf einem mittleren Faserabschnitt geregelt werden.

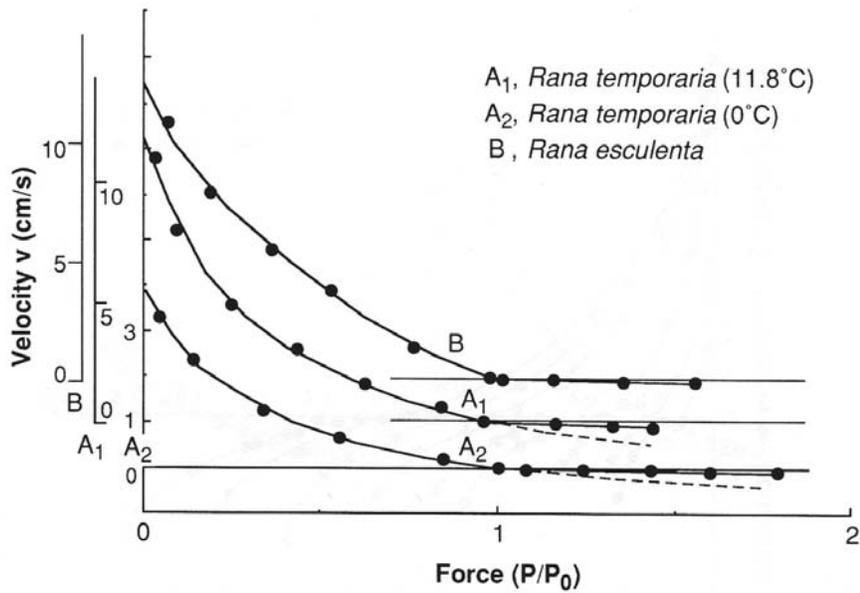


Abbildung 2.22: Die Kraft-Längen-Relation im konzentrischen und exzentrischen Bereich. Messungen von B. Katz, 1939. Isolierte Fasern des *M. sartorius* des Frosches, elektrisch stimuliert, im Tetanuszustand bei 0°C bis 20°C.

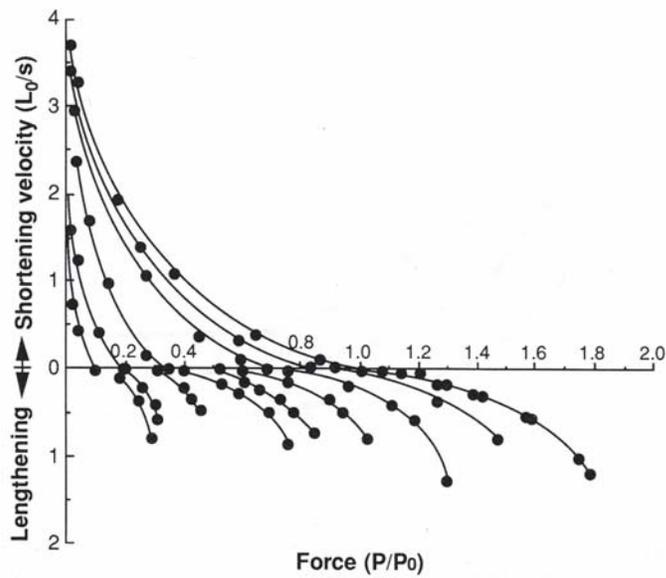


Abbildung 2.23: Die Kraft-Längen-Relation im konzentrischen und exzentrischen Bereich bei unterschiedlichen Konzentrationen. Messungen von N. Mashima et al., 1972. Isolierte Fasern des *M. semitendinosus* des Frosches, bei 20°C.

Der Muskel als Bremse Der Muskel wird bei jeder natürlichen Bewegung nicht nur als Antrieb sondern auch als Bremse im eigentlichen Sinne eingesetzt.

Als Motor, bzw. Antrieb ist die Verkürzungsgeschwindigkeit positiv, als Bremse ist die Verkürzungsgeschwindigkeit jedoch negativ. Eine Bewegung mit einer positiven Verkürzungsgeschwindigkeit des Muskels wird auch als konzentrisch, jene mit einer negativen Verkürzungsgeschwindigkeit als exzentrisch bezeichnet. Die Kraft-Geschwindigkeits-Relation im exzentrischen Bereich wurde erstmals von Katz (1939) untersucht (siehe Abbildung 2.22). Aus mehreren Untersuchungen über diesen exzentrischen Bereich kann man zusammenfassend folgern: Die Kraft steigt im exzentrischen Bereich stark an und erreicht ein Kraft-Plateau von ca. 180% der isometrischen Kraft. Beim Übergang vom konzentrischen in den exzentrischen Bereich weist die Steigung der Kraft-Geschwindigkeits-Relation eine Unstetigkeit auf. Die Steilheit ist im exzentrischen Bereich ca. 5-6 mal grösser als im konzentrischen Bereich. Ein analytischer Ausdruck für diese Abhängigkeit wird weiter unten angegeben.

Auch diese ersten Experimente wurden im Verlaufe der Zeit bei zusätzlichen bzw. anderen Bedingungen wiederholt - die Kernaussage blieb bestehen: Im exzentrischen Bereich ist die Kraft, die eine Faser - bei gleicher Länge - erzeugen kann grösser als im konzentrischen Bereich. Ein Beispiel solcher Versuche stellen die Messungen von Mashima et al. (1972) dar (siehe Abbildung 2.23). Bei diesen Versuche wurde der Muskel chemisch aktiviert. Mashima et al. haben beide die Messwerte für beide Bereiche auch analytisch beschrieben. Für den konzentrischen Teil - bei unterschiedlich starker Aktivierung der Faser - haben die Autoren folgenden Ausdruck angegeben:

$$(P(v) + \alpha)(v + b) = b(F + \alpha) \quad (2.8)$$

mit:

$$\alpha = \frac{a}{F_0} \cdot F, \quad a = 0.25 \cdot P_0, \quad b = 0.9 \cdot l_0 s^{-1} \quad (2.9)$$

und F = isometrische Kraft bei gegebener Aktivität.

Weitere Grössen, die die Kraft bzw. die Leistung beeinflussen Die Kraft-Geschwindigkeits-Relation ist z.B. von der Temperatur und der Laktatkonzentration abhängig. Bei einer Erhöhung der Fasertemperatur um 10°C (im Bereich von 25°C) erhöht sich die maximale Verkürzungsgeschwindigkeit um ca. den Faktor 2 und entspricht damit einer allgemeinen Regel bei chemischen Reaktionen, nämlich der RGT-Regel: *Erhöhung der Temperatur um 10°C verdoppelt die Reaktionsgeschwindigkeit!* (siehe Abbildung 2.24)

Im Temperaturbereich von ca. 25°C bis 40°C nimmt die isometrische Maximalkraft nur leicht zu, unterhalb von ca. 25°C nimmt sie jedoch stark ab. Damit gilt für den Temperaturbereich von 35°C +/- 5°C Folgendes: Eine um 1°C wärmere Muskelfaser hat eine um ca. 7% grössere mechanische Leistung. Dies heisst, dass ein Aufwärmen vor sportlichen Leistungen nicht nur eine vorbeugende Massnahme ist, sondern auch eine physikalische Bedeutung hat.

Eine erhöhte Laktatkonzentration dagegen hat einen negativen Einfluss auf die Chemie zur Bildung von Aktin-Myosin-Brücken. Das Resultat ist eine reduzierte isometrische Kraft. Der Abbau von Laktat geht relativ langsam vor sich;

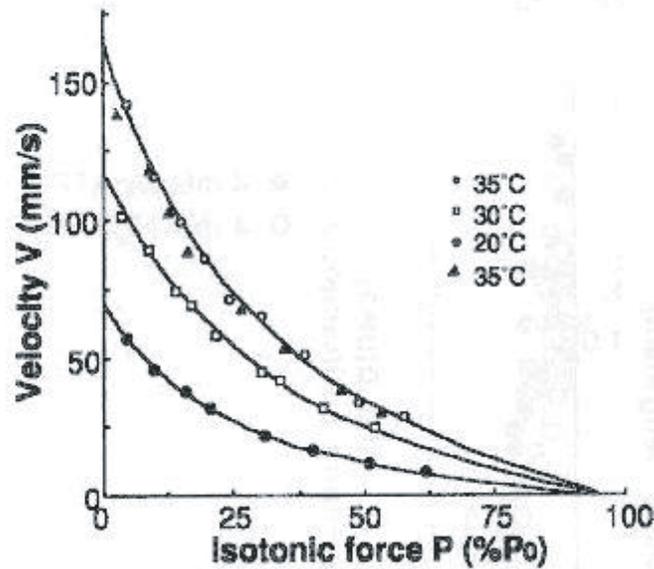


Abbildung 2.24: Die Kraft-Längen-Relation bei unterschiedlichen Temperaturen. Faser des *M. extensor digitorum longus* der Ratte, elektrisch tetanisiert bei 35°C, 30°C, 20°C und wieder bei 35°C. Aus K.W. Ranatunga, 1982.

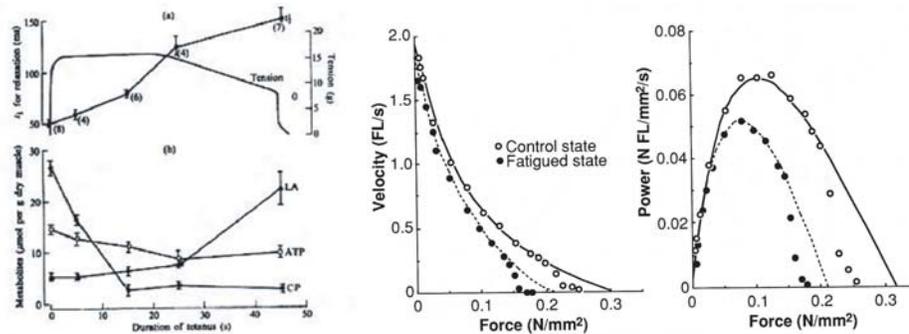


Abbildung 2.25: Bild links: Die Grafik zeigt das Verhalten der Relaxationszeit und der isometrischen Maximalkraft (oben), sowie den Verlauf der Konzentrationen von ATP, Creatinphosphat (CP) und Laktat (LA) während eines Tetanus von ca. 40 s. Der Einfluss vom Laktat auf die isometrische Maximalkraft ist in diesem Experiment sehr gut sichtbar; mit dem Anstieg vom Laktat nimmt die isometrische Kraft ab! Bild rechts: Einfluss der Ermüdung auf die Kraft-Geschwindigkeits-Relation und die Leistungs-Geschwindigkeits-Relation nach Curtin et al., 1994. Isolierte Faser des *M. tibialis anterior* des Frosches, elektrisch tetanisiert bei ca. 2°C.

Laktat hat eine Halbwertszeit von ca. 20 Minuten. Diese Eigenschaft zeigt auf, dass sich ein zu schneller Start bei mittleren und langen Distanzen negativ auf die Laufzeit auswirken kann (siehe Abbildung 2.25).

2.5 Theoretische Beschreibung des biologischen Motors

2.5.1 Eine theoretische Beschreibung der Hill'schen Erkenntnisse für eine Faser

Die Konstruktion des Motors *Muskel* für eine Faser wird in Anlehnung an den Aufbau des Sarkomers durch drei Elemente beschrieben; das kontraktile Element (**CE**), das Serie- und das Parallelelement (**SE**) bzw. (**PE**). Bei dieser Unterteilung weist das kontraktile Element eine theoretische Länge x und das Serieelement eine theoretische Länge y auf. Die Länge der Faser, eine reale Grösse, beträgt $l = x + y$ (siehe Abbildung 4.6). Das Serie- und Parallelele-

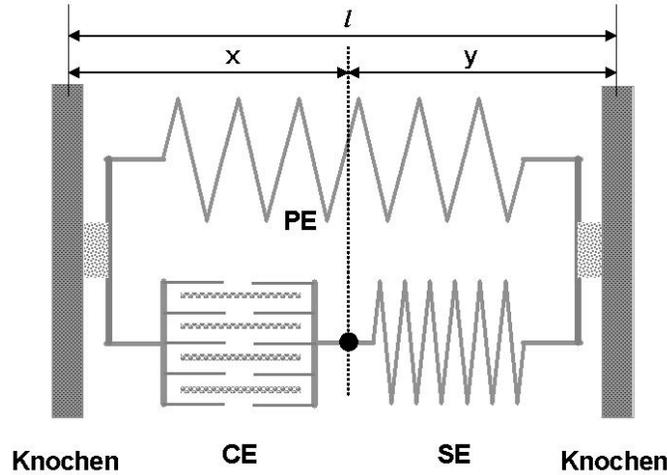


Abbildung 2.26: Schematisches Bild des Motors *Muskelfaser*. Die drei Elemente nach Hill sind: Das kontraktile Element (**CE**), das Serie- (**SE**) und das Parallelelement (**PE**).

ment werden als elastische Bänder beschrieben. Diese zwei Elemente werden im ersten Ansatz durch *einseitige* ideale Federn dargestellt. Mit einseitig wird die Eigenschaft ausgedrückt, dass lange dünne Filamente ähnlich wie ein Gummiband nur Zugkräfte und praktisch keine Druckkräfte aufnehmen können (*buckling*). Die Kraft-Längen-Relation dieser zwei Elemente sind durch die folgenden Ausdrücke mathematisch beschrieben. Diese Vereinfachung erlaubt auch einige einfache analytische Betrachtungen.

$$F_{PE}(l, \dot{l}) \approx F_{PE}(l) \begin{cases} k_{PE} \cdot (l - l_0) \equiv k_{PE} \cdot \Delta l & \text{falls: } \Delta l \geq 0 \\ 0 & \text{falls: } \Delta l \leq 0 \end{cases} \quad (2.10)$$

$$F_{SE}(y, \dot{y}) \approx F_{SE}(y) \begin{cases} k_{SE} \cdot (y - y_0) \equiv k_{SE} \cdot \Delta y & \text{falls: } \Delta y \geq 0 \\ 0 & \text{falls: } \Delta y \leq 0 \end{cases} \quad (2.11)$$

Unter diesen Voraussetzungen folgt, dass die gemessene Kraft-Geschwindigkeits-Relation nach Hill eine Charakteristik des kontraktiven Elementes ist, da die Last während der Verkürzung konstant war und damit die Längenänderung der Faser durch die Längenänderung des kontraktiven Elementes bestimmt wird. Die obige Hill'sche Formel für eine tetanisierte Faser und den Symbolen aus der obigen Abbildung lautet ($\hat{P}_0(x)$ beschreibt die isometrische Kraft in Abhängigkeit von der Länge):

$$F_{CE}(x, \dot{x}) = \begin{cases} \hat{P}_0(x) \cdot \left[1 - (1+a) \frac{-\dot{x}}{b-\dot{x}} \right] & \text{falls : } \dot{x} \leq 0 \\ \hat{P}_0(x) \cdot \left[1.8 - 0.8 \exp\left(\frac{5}{0.8} \cdot (1+a) \cdot \frac{-\dot{x}}{b}\right) \right] & \text{falls : } \dot{x} \geq 0 \end{cases} \quad (2.12)$$

Die Kraft einer aktivierten Muskelfaser ist gegeben durch folgende Relationen:

$$F_{Faser}(l, \dot{l}) = F_{CE}(x, \dot{x}) + F_{PE}(l, \dot{l}) \quad (2.13)$$

mit:

$$F_{CE}(x, \dot{x}) = F_{SE}(y) \quad \text{und} \quad l(t) = x(t) + y(t). \quad (2.14)$$

2.5.2 Eine theoretische Beschreibung für eine motorische Einheit

Eine motorische Einheit umfasst alle Muskelfasern, die zum gleichen Motoneuron gehören. All diese Fasern gehören zum gleichen Fasertyp und werden gleichzeitig aktiviert. Damit werden die Kräfte der einzelnen Fasern addiert. Das Modell einer motorischen Einheit entspricht daher dem einer *dicken* Muskelfaser. Die Beschreibung des dynamischen Verhaltens einer motorischen Einheit ist sehr einfach, falls auch die passiven Eigenschaften der Fasern bezogen auf den physiologischen Querschnitt gleich sind. Formal kann die Kraft-Geschwindigkeits-Relation einer aktivierten ME wie folgt geschrieben werden (die ME besitze N Fasern, alle Fasern seien gleich lang):

$$F_{ME}(l, \dot{l}) = \sum_{i=1}^{i=N} F_{CE,i}(x_i, \dot{x}_i) + F_{PE,i}(l, \dot{l}) \quad (2.15)$$

mit:

$$F_{CE,i}(x_i, \dot{x}_i) = F_{SE,i}(y_i) \quad \text{und} \quad l(t) = x_i(t) + y_i(t), \quad \forall i = 1, \dots, N. \quad (2.16)$$

2.5.3 Folgerungen für die Muskelkraft aus der Konstruktion und der Regelung eines Muskels und der Hill'schen Beschreibung einer Faser

Wie im letzten Abschnitt bereits erwähnt, sind die experimentellen Resultate und die daraus entstandenen Relationen von Hill streng genommen nur für eine Muskelfaser gültig. Diese Relationen sind nicht ohne weiteres auf den ganzen Muskel übertragbar. Ein ganzer Muskel ist aus verschiedenen Fasertypen zusammen gesetzt und über motorische Einheiten gesteuert. Zudem gibt es kein Additionsgesetz für *Hill-Kurven*, d.h. *Hill-Kurve* + *Hill-Kurve* \neq *Hill-Kurve*. Daher muss ein neuer Ansatz für die Kraft-Geschwindigkeits-Relation erarbeitet werden. Da eine Faser (in der Regel) immer den ganzen Muskel durchzieht, und da motorische Einheiten als Summe der am Motoneuron innervierten Fasern parallel wirken, kann die Kraft als Summe der aktiven motorischen Einheiten dargestellt werden. Es muss deshalb die Grösse der Aktivität Z definiert und mit der Kraft-Geschwindigkeits-Relation in Verbindung gebracht werden.

Ein Muskel funktioniert als Summe aller motorischen Einheiten (ME). Neurologisch gesehen werden die ME jedoch nach dem *size-principle* aktiviert, d.h. zuerst werden die kleinen, dann die grösseren ME angesprochen. Der Grad der Aktivierung, im Folgenden als Aktivität bezeichnet, wird durch das Symbol Z beschrieben. Z soll von Null bis 1 reichen; $Z = 1$ entspricht also maximaler Willküraktivität. Die Reflexaktivität wird hier *ausgeblendet* und nicht weiter verfolgt. Ferner nehmen wir an, dass die bezüglich dem Schwellenwert Z_i geordneten ME $\{ME_1, ME_2, ME_3, \dots, ME_N\}$ bei zunehmendem Aktivitätsgrad $Z = \{0 < Z_1 < Z_2 < Z_3 < \dots < Z_N < 1\}$ dazugeschaltet werden. Damit kann die durch die Willkür erzeugte Kraft eines Muskels durch folgende Summe beschrieben werden:

$$F_{Muskel}(Z, l, \dot{l}) = \sum_{i=1}^n \Theta(Z - Z_i) \cdot F_{ME_i}(l_i, \dot{l}_i) \quad (2.17)$$

mit $Z_i =$ das Aktivitätsniveau der motorischen Einheit i (bez. mit ME_i), l die Länge des Muskels und l_i die Länge der Fasern der ME i und der Funktion:

$$\Theta(Z) = \begin{cases} 1 & \text{falls : } Z \geq 0 \\ 0 & \text{falls : } Z \leq 0 \end{cases} \quad (2.18)$$

Mittels Berücksichtigung der Aktivität Z entsteht also eine ganze Schar von Kraft-Geschwindigkeits-Kurven. Zu jedem Aktivitätsniveau gehört eine Kraft-Längen-Geschwindigkeits-Fläche. Beschreibt man wiederum nur Versuche im Plateaubereich, d.h. die Länge ist konstant und die Längenabhängigkeit für alle motorischen Einheiten fällt weg, so existiert zu jedem Aktivitätsniveau eine Kraft-Geschwindigkeits-Kurve. Mit höherer Aktivität nimmt die isometrische Kraft zu, da die Querschnittsfläche aktivierter motorischen Einheiten zunimmt. Mit höherer Aktivität nimmt aber auch die maximale Verkürzungsgeschwindigkeit zu, da schnellere Fasern dazugeschaltet werden. Dieses theoreti-

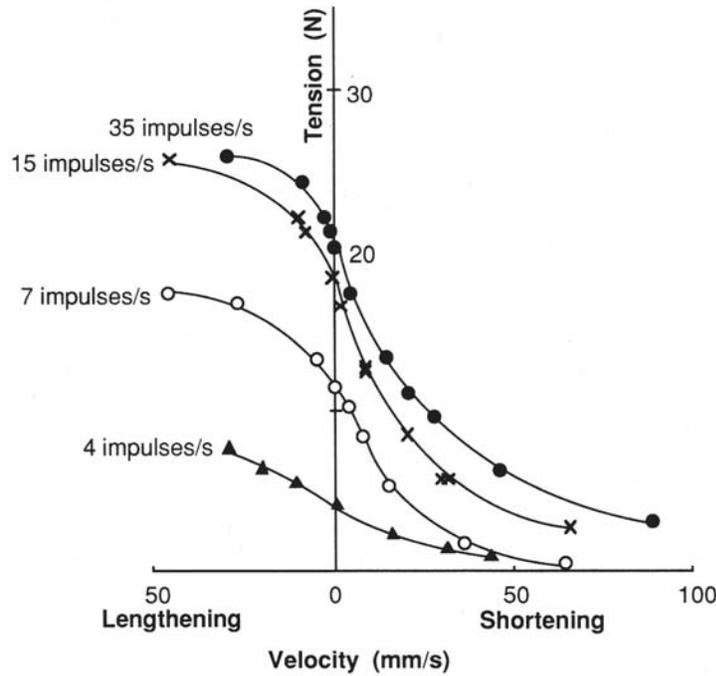


Abbildung 2.27: *In vivo* Messungen der Kraft-Geschwindigkeits-Relation bei unterschiedlich starker Aktivierung der Nervwurzeln des M. soleus der Katze. Aus Joyce et al., 1969.

sche Bild der *isoaktiven*² Kraft-Geschwindigkeits-Kurven entspricht auch dem experimentellen Resultat dargestellt in Abbildung 2.27. Die isoaktiven Kraft-Geschwindigkeits-Relationen sind von zentraler Bedeutung für das mechanische Verständnis des Systems *Muskel als Motor*.

Da die experimentellen Daten der Geschwindigkeitsmessungen eines Muskels bei unterschiedlichem Aktivitätsgrad Z ebenfalls durch *Hill-Kurven* sinnvoll approximiert werden können (siehe Abbildung 2.28), ist ein theoretischer Ausdruck, eine Approximation, für die Charakterisierung des kontraktiven Elementes eines ganzen Muskels gesucht. Für die Muskelkraft gilt (unter Verallgemeinerung des in Abbildung 4.6 dargestellten Modells einer Faser auf eine ganze motorische Einheit):

$$\begin{aligned}
 F_{Muskel}(Z, l, \dot{l}) &= \\
 &= \sum_{i=1}^n \Theta(Z - Z_i) \cdot F_{ME_i}(l_i, \dot{l}_i) \\
 &= \sum_{i=1}^n \Theta(Z - Z_i) \cdot F_{CE_{ME_i}}(x_i, \dot{x}_i) + F_{PE_{Muskel}}(l, \dot{l}) \\
 &= \sum_{i=1}^n \Theta(Z - Z_i) \cdot F_{SE_{ME_i}}(y_i, \dot{y}_i) + F_{PE_{Muskel}}(l, \dot{l}) \quad (2.19)
 \end{aligned}$$

mit:

$$l_i = x_i + y_i, \quad \forall i$$

²Isoaktive = Relation bei konstanter Aktivität

$$F_{CE_{ME_i}}(x_i, \dot{x}_i) = F_{SE_{ME_i}}(y_i, \dot{y}_i)$$

$$F_{PE_{Muskel}}(l, \dot{l}) = \sum_{i=1}^n F_{PE_{ME_i}}(l_i, \dot{l}_i)$$

Bei stationären Versuchsbedingungen (d.h. z.B. bei konstanter Verkürzungsgeschwindigkeit), bei Vernachlässigung der Parallelelemente und unter der Annahme, dass alle motorischen Einheiten eine Länge aufweisen, die sich im Plateaubereich befindet, gibt es eine einfache Lösung mit folgenden Relationen bzw. Nebenbedingungen:

$$\begin{aligned} \dot{x}_i &= \dot{l}, & \dot{y}_i &= 0, & \forall i \\ \tilde{F}_{CE_{ME_i}}(\dot{x}_i) &= F_{CE_{ME_i}}(x_{0_i}, \dot{x}_i) = F_{SE_{ME_i}}(y_i, 0) \\ F_{PE_{Muskel}}(l, \dot{l}) &\approx 0 \\ F_{Muskel}(Z, l, \dot{l}) &= \sum_{i=1}^n \Theta(Z - Z_i) \cdot F_{ME_i}(l_i, \dot{l}_i) \\ &\approx \sum_{i=1}^n \Theta(Z - Z_i) \cdot \tilde{F}_{CE_{ME_i}}(\dot{x}_i) \\ &\approx \tilde{P}_0(Z) \cdot \left(1 - \frac{\tilde{P}_0(Z) + \tilde{a}(Z)}{\tilde{P}_0(Z)} \cdot \frac{v}{v + \tilde{b}(Z)}\right) \end{aligned} \quad (2.20)$$

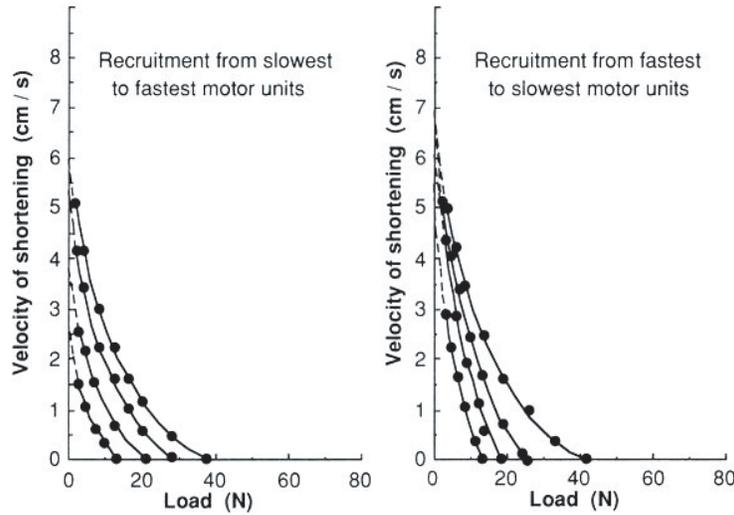


Abbildung 2.28: Links: Kraft-Geschwindigkeits-Relation des Gastrocnemius der Katze für vier verschiedene Aktivierungsniveaus. Es wurden die langsamen vor den schnellen motorischen Einheiten stimuliert. Die Messpunkte entstanden aus einer statistischen Mittelung der Daten von vier verschiedenen Katzen. Die Linie stellt die Approximation nach Hill dar. Rechts: Messwerte und Approximation der Kraft-Geschwindigkeits-Relation mit umgekehrter Stimulationsfolge. Das Bild zeigt sehr illustrativ, dass bei dieser Art der Stimulation die maximale Verkürzungsgeschwindigkeit schon am Anfang erreicht ist. Aus Phillips & Petrovsky (1980).

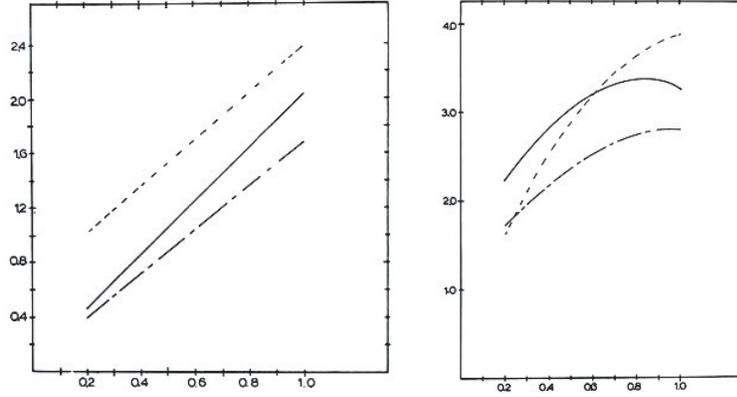


Abbildung 2.29: Abhängigkeiten der Parameter a (linkes Bild, y-Achse) und b (rechtes Bild, y-Achse) vom Aktivitätsniveau Z (x-Achse) für den medialen und lateralen Gastrocnemius sowie den Soleus. Links: Hill's Parameter \tilde{a} als lineare Funktion von Z . Rechts: Hill's Parameter \tilde{b} als quadratische Funktion von Z . All diese Relationen wurden mit normaler Stimulation (forward recruitment) bestimmt. Aus Phillips & Petrovsky (1980).

Die charakteristischen Grössen P_0 , a und b , die einen Muskel in Abhängigkeit von der Aktivität Z beschreiben sind Funktionen der Aktivität selber und hier wie folgt bezeichnet: $\tilde{P}_0(Z)$, $\tilde{a}(Z)$ und $\tilde{b}(Z)$. Phillips und Petrovsky, 1980 haben diese Abhängigkeit experimentell bestimmt. Zuerst haben sie die Muskeln bis zum Maximum isometrisch aktiviert und dann die Kraft selbst als Mass für die Aktivität gewählt und nicht etwa die Stromstärke der Stimulation Z ($\tilde{P}_0(Z) = P_0(1) \cdot Z = F_{Muskel}(Z, l_0, 0)$). Um die Funktionen $\tilde{a}(Z)$ und $\tilde{b}(Z)$ zu bestimmen, haben sie die Messwerte bei gegebener Aktivität $Z = Z_0$ durch eine Hill'sche Kraft-Geschwindigkeits-Relation angenähert, d.h. die beste Anpassung an die Messwerte gesucht. Anhand der Resultate dieser Experimente können die zwei zusätzlichen charakteristischen Grössen dieses Experiments, nämlich $\tilde{a}(Z)$ und $\tilde{b}(Z)$ wieder durch einen analytischen Ausdruck beschrieben werden (vergleiche Abbildung 2.29):

$$\begin{aligned}\tilde{a}(Z) &\approx \bar{a}(Z) = a_0 + a_1 \cdot Z \\ \tilde{b}(Z) &\approx \bar{b}(Z) = b_0 + b_1 \cdot Z + b_2 \cdot Z^2\end{aligned}\quad (2.21)$$

Damit haben wir *einfache* Formeln gefunden, um die Schar der Kraft-Geschwindigkeits-Relationen des kontraktiven Elementes eines gemischten Muskels als Näherung auszudrücken. Diese lauten:

$$F_{Muskel}(Z, l_0, v) \approx \tilde{P}_0(Z) \cdot \left(1 - \frac{\tilde{P}_0(Z) + \tilde{a}(Z)}{P_0(Z)} \cdot \frac{v}{v + \tilde{b}(Z)}\right) \quad (2.22)$$

Für reine Muskeln (d.h. nur mit einem Fasertyp) und kleines und deshalb vernachlässigbares a_0 gilt:

$$F_{Muskel}(Z, l_0, v) \approx \tilde{P}_0(Z) \left(1 - \frac{P_0 + a}{P_0} \cdot \frac{v}{v + b} \right) \quad (2.23)$$

Aus der Kraft-Geschwindigkeits-Relation kann dann die mechanische Leistung bestimmt werden. Für den Energieverbrauch nehmen wir der Einfachheit halber die Formel für die Muskelfaser und ersetzen dort die Grössen P_0 , a und b durch die entsprechenden Ausdrücke $\tilde{P}_0(Z)$, $\tilde{a}(Z)$ und $\tilde{b}(Z)$. Bei der Resynthese von ATP muss zwischen den verschiedenen Fasertypen unterschieden werden. Als Anwendung wird in der Vorlesung der *Conconi-Test* besprochen.

2.5.4 Zusammenfassung

Die Kraft-Geschwindigkeits-Relation der Skelettmuskulatur weist eine typische, hyperbolische Form auf. Auf Faserebene (d.h. bei Versuchen mit aktivierten Einzelfasern) kann dieser Zusammenhang sehr gut durch die Hill-Gleichung beschrieben werden. Wichtige mechanische Parameter des Motors Muskel sind die isometrische Maximalkraft, die maximale Verkürzungsgeschwindigkeit und die maximale Leistung. Die Kraft-Geschwindigkeits-Relation einer motorischen Einheit kann theoretisch ebenfalls mit einer Hill-Gleichung beschrieben werden. Dabei muss angenommen werden, dass alle Fasern die gleiche Länge und die gleiche molekulare Charakteristik aufweisen.

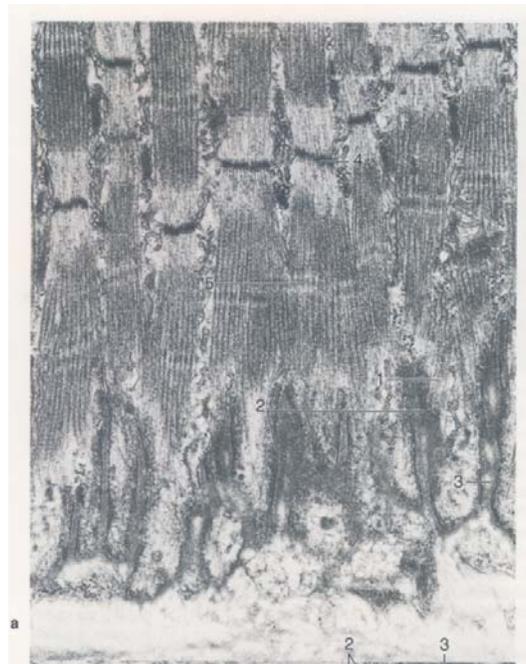


Abbildung 2.30: Bild des Muskel-Sehnen-Übergangs auf Fibrillenebene. Beachte: Jede Fibrille weist eine individuelle Verbindung auf.

Etwas anders ist es beim ganzen Muskel. Ein ganzer Muskel - als Summe parallel geschalteter motorischer Einheiten - wird durch eine ganze Schar von Kraft-Geschwindigkeits-Relationen charakterisiert. Zu jedem Aktivierungsniveau resultiert eine Kraft-Geschwindigkeits-Kurve. Die Kraft ist die arithmetische Summe der Kräfte aller aktivierten Fasern. Streng genommen können diese Kraft-Geschwindigkeits-Relationen nicht mit Hill-Gleichungen beschrieben werden, denn der Hill'sche Formalismus ist nicht linear und erlaubt keine Aufsummierung, falls die Einzelfasern verschiedene Charakteristiken zeigen.

Bei genauer Analyse der passiven Strukturen zeigt es sich, dass jede Faser eine kleine Sehne hat, die in eine *bulk*-Sehne mündet (siehe Abbildung 2.30). Diese Konstruktion der passiven Strukturen hat zur Folge, dass, wenn man das kontraktile Element eines Muskels *als Ganzes* durch die obigen Gleichungen approximiert, auch das Serielement *als Ganzes* entsprechend beschrieben werden muss. Eine Approximation für das Serielement, die passiven Strukturen, führt dann zu einer Abhängigkeit von der Aktivität Z . Diese Betrachtungen werden in Kapitel 4 wieder aufgegriffen und besprochen.

2.6 Die Gleitfilament-Theorie von Huxley (1957)

[Die Originalliteratur zu diesem Abschnitt: Huxley A. F., 1957. Muscle structure and theories of contraction. Progr Biophys Biophys Chem 7, 225-318.]

Die theoretische Arbeit von A.F. Huxley in den fünfziger Jahren beschreibt einen zentralen Aspekt der Muskelkontraktion, nämlich das Ineinander-Gleiten von Filamenten. Die Arbeit stellt dabei indirekt auch den ersten theoretischen Ansatz dar, um den Mechanismus *Funktionsweise molekularer Motoren* strukturell, mechanisch, thermodynamisch und chemisch zu beschreiben. Das Ziel, das Huxley in diese Theorie setzte, war es einen Mechanismus zu finden, der (1) allen bis jetzt bekannten experimentellen Resultaten möglichst gut genügen sollte und (2) die Aspekte Mechanik, Thermodynamik, Chemie und Struktur einbezieht. Vor allem die Struktur schien Huxley besonders wichtig zu sein. So schrieb er in seinem Artikel . . . *it should by this stage be possible to produce hypotheses which try to account simultaneously for the mechanical, thermal, chemical and structural changes which are known to occur during contraction. Later in this article I shall try to make good this statement by putting forward a hypothesis which does this to some extent. It achieves a fair agreement with observation in several respects, but I do not suppose it is by any means the only scheme that could be devised at the present day with an equal degree of success.* Zu dieser Zeit wurde allgemein anerkannt, dass die Querstreifung der Skelettmuskulatur, die im Mikroskop sichtbar ist, eine zentrale Rolle für den Mechanismus der Kontraktion darstellt. Die Querstreifung bildete dazumal auch den einzigen strukturellen Hinweis auf der Suche nach Konstruktions- und Funktionsmerkmalen.

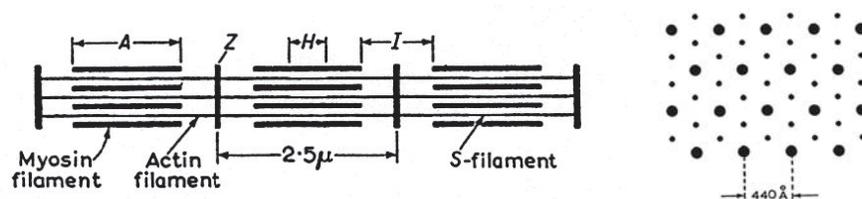


Abbildung 2.31: Links: Filamente und ihre Anordnung in einer Myofibrille. Die transversale Dimension ist vergrößert dargestellt. Bei Verlängerung des Muskels gleiten die Aktin- und Myosinfilamente nebeneinander, und nur das S-Filament (Verbindung zwischen Aktin Filamenten) wird gedehnt. Rechts: Hexagonale Anordnung der Filamente im Querschnitt des äusseren Bereichs des A-Bands. Aus A.F. Huxley, 1957.

2.6.1 Die Struktur der Myofibrille (Kenntnisstand um 1955)

Vor 1950 ging man davon aus, dass der Ursprung der Kontraktion in einer Faltung der Proteinketten zu suchen sei, obwohl dieser Mechanismus schwierig zu deuten war. Heute weiss man, dass sich das Protein Titin nach diesem Muster verhält. Titin entfaltet sich beim Dehnen. Bei äusseren Kräften, die eine

bestimmte Schwelle unterschreiten, faltet sich das Protein wieder zurück. Das strukturelle Bild einer Myofibrille um 1954 war vor allem das Ergebnis der Studien von H.E. Huxley und Hanson (1954), Hanson und H.E. Huxley (1955) und von A.F. Huxley und Niedergerke (1954). Aufgrund dieser experimentellen Resultate konnte für das Sarkomer eine Konstruktion zugrunde gelegt werden, wie sie in Abbildung 2.31 dargestellt ist. Die Länge der Filamente im A-Band bleibt konstant (ca. $1.5 \mu m$). Voraussetzung ist, dass der Muskel nicht zu stark verkürzt, denn die Enden der Filamente dürfen nicht an der Z-Scheibe anstossen. Folgende Erkenntnisse wurden erlangt:

- Ein zweiter Satz von Filamenten erstreckt sich von der Z-Linie durch das I-Band in das Ende des A-Bandes
- Wenn der Muskel gedehnt wird oder sich verkürzt, gleiten diese zwei Sorten von Filamenten entgegengesetzt ineinander
- Wenn der Muskel so stark verkürzt ist, dass die I-Filamente sich berühren, was nur im aktiven Zustand möglich ist, werden die Filamente gefaltet
- Myosin ist ein Hauptvertreter in den A-Filamenten. Aktin ist das Hauptprotein in den I-Filamenten
- I-Filamente sind verbunden mit sehr gut dehnbaren S-Filamenten.
- Die Filamente sind im Querschnitt hexagonal angeordnet.

Diese experimentellen Resultate enthielten bereits sehr wichtige Informationen, die sowohl Struktur als auch Mechanismus erahnen liessen; nämlich zwei Typen von Filamenten, die konstante Länge des A-Bandes bei Kontraktion und die korrekte Lokalisierung von Myosin im A-Band und Aktin im I-Band. Ferner war das Sarkomer bzw. das Halbsarkomer als die funktionelle Einheit richtig erkannt worden (nicht auf molekularer Ebene). Die Sarkomerlänge verhält sich in der Regel sehr homogen. Es gab jedoch schon Berichte von Ausnahmen; inhomogene Sarkomerlängen wurden von Rollett (1891) und Tiesgs (1955) berichtet.

2.6.2 Die Gleitfilament-Theorie

Die meisten Theorien, die in den letzten Jahren erarbeitet wurden, um die Muskelkontraktion auf molekularer Basis zu erklären, gingen von der Annahme aus, dass sich die im Muskel in Längsrichtung vorkommenden Proteinketten durch eine Art Faltung oder durch Aufwicklung verkürzen. Diese verschiedenen Theorien unterschieden sich in der Art der Faltung oder im Mechanismus für diesen Faltungsprozess. Übereinstimmend waren hingegen alle diese Theorien bezüglich des Orts der Faltung: die Faltung, oder eben die Verkürzung, findet in den Filamenten an ganz bestimmten Punkten statt. Huxley's Idee war bezüglich dieses Punktes grundsätzlich neu: Verkürzung ist nicht das Produkt von Faltungen, sondern ist das Ergebnis einer Relativbewegung von Filamenten gegeneinander (d.h. Gleiten der Filamente). Dazu schrieb Huxley folgendes: *If*

then we are to replace the hypothesis that shortening is generated by filament folding at a number of places in succession, by the hypothesis that two types of filament slide past one another, how are we to suppose that this relative movement is brought about? So far, three broad suggestions have been made. Diese drei allgemeinen *suggestions* waren:

- Die Filamente bewegen sich so, dass die Anzahl der Punkte / Orte zunimmt, an denen eine bestimmte chemische Interaktion stattfinden kann (H.E. Huxley and Hanson, 1954).
- Ein Filamenttyp hat die Eigenschaft, sich lokal zu verkürzen. Diese lokale Verkürzung ist sehr klein und findet zyklisch statt. Die Bindungen zwischen den zwei Filamenten werden aufgebrochen und erneuern sich, so dass die resultierende Relativbewegung eine Verkürzung darstellt ohne wesentliche Verkürzung der einzelnen Filamente.
- Zwischen zwei nebeneinander liegenden Filamenttypen entsteht eine Kraft als Summe aller Kräfte in allen in Serie liegenden Verbindungsstellen innerhalb des Überlappungsbereiches.

Aus diesen drei Vorstellungen formulierte A. F. Huxley dann seine Gleitfilament-Theorie. Der Hauptgedanke war: Jedes Filament des einen Typus (Zitat nach Huxley: *provisionally assumed to bet the myosin filament*) weist Seitenstücke auf, die entlang des Basisfilaments gleiten können. Der Umfang der Bewegung ist durch eine elastische Feder eingeschränkt (siehe Abbildung 2.32).

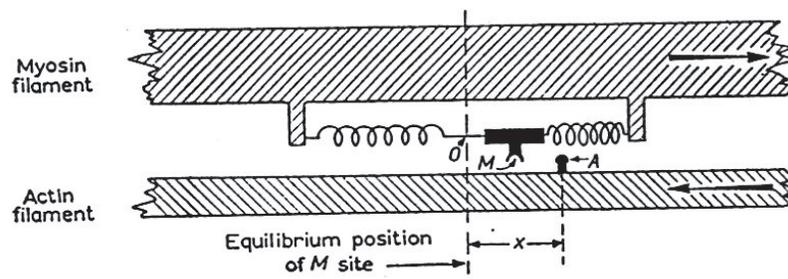


Abbildung 2.32: Schematische Darstellung der Mechanik der Gleitfilament-Theorie zur Erzeugung von Kraft. Der Ausschnitt entspricht der rechten Hälfte eines A-Bandes. Die Pfeile geben die Richtung der relativen Bewegung bei Verkürzung des Muskels an. Dabei schwingt eine elastische Kopplung nahe einer Bindungsstelle des Aktins. Aus Huxley, 1957.

Diese seitlichen Teile können zeitweise Verbindungen mit bestimmten Stellen am anliegenden Aktinfilament eingehen. Die Bindung kann spontan auftreten, aufgebrochen werden kann sie jedoch nur durch eine Reaktion, die Energie erfordert. Eine wichtige Annahme war, dass diese Übergangsraten *Bindung eingehen* und *Bindung aufbrechen* von der relativen Position des Seitenstückes des Baselements Myosin abhängt (siehe Abbildung 2.33). Diese Annahme bedarf

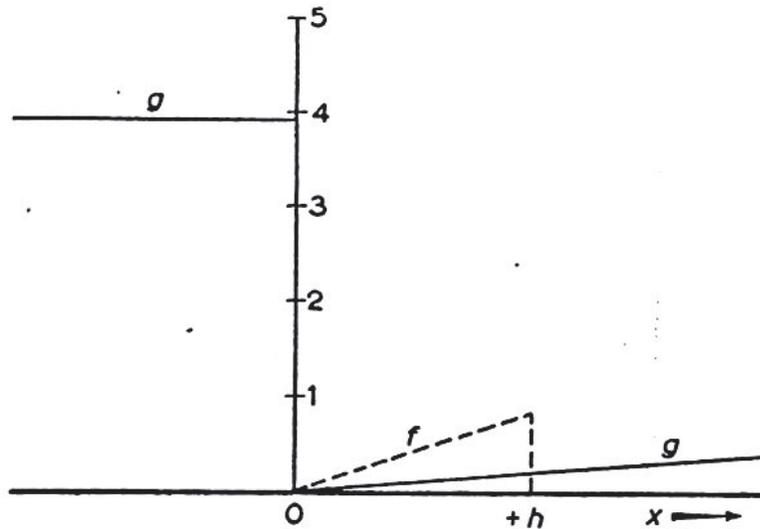


Abbildung 2.33: Positionsabhängige Übergangsraten für die Prozesse Bindung f (gestrichelt) und Bindung aufbrechen g (voll ausgezogen). Die Einheit auf der Ordinatenkala gleich dem Wert $f + g$ an der Stelle h . Als erste Näherung für die Übergangsraten wurden lineare Funktionen angenommen. Dadurch lässt sich das System analytisch lösen. Aus der Originalarbeit von A.F. Huxley (1957).

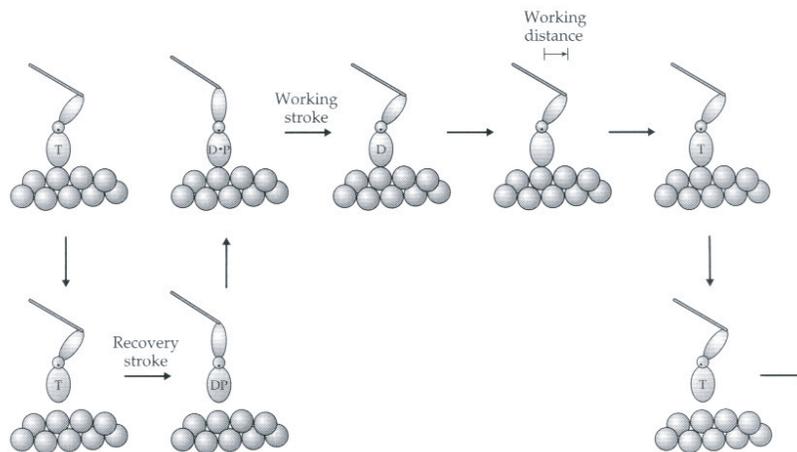


Abbildung 2.34: Strukturelles Modell eines Myosin Hydrolyse-Zyklus. Der Working Stroke (Änderung der Konformation) geschieht im ADP Zustand. Legende: (T) ATP, (D) ADP, (D·P) ADP·Pi bound to the ATPase. Aus Howard, 2001.

keiner besonderen Vorstellungskraft, wenn man annimmt, dass diese Reaktion durch ein Enzym katalysiert wird, dass am Myosin lokalisiert ist. Das System funktioniert wie folgt. Zunächst sei Myosin, das Seitenelement (M) und Aktin

(A) nicht gebunden. Myosin schwingt um seine Gleichgewichtslage als Folge der Brown'schen Bewegung. Wenn die Verbindungsstelle A rechts von M liegt und der Abstand *Verbindungsstelle A - Gleichgewichtslage von M* kleiner ist als h , dann besteht eine endliche Wahrscheinlichkeit, dass A und M eine Bindung eingehen, da die Übergangsrate nicht Null ist. Dieser Bereich liegt rechts von der Gleichgewichtslage, die Federkraft wirkt nach links und unterstützt das Verkürzen des Muskels. Durch das Verkürzen verschiebt sich die Bindung AM gegen die Gleichgewichtslage. In diesem Bereich kann die Bindung jederzeit aufbrechen, da die Zerfallsrate g positiv ist (ausser im Nullpunkt). Links von der Gleichgewichtslage nimmt die Zerfallsrate g sprunghaft zu; damit ist auch die Wahrscheinlichkeit klein, in diesem Bereich eine Bindung vorzufinden. Bindungen in diesem Bereich erzeugen eine Kraft, die nach rechts gerichtet ist, eine Kraft also, die der Verkürzung entgegen wirkt. Bei grossen Verkürzungsgeschwindigkeiten wird jedoch die Wahrscheinlichkeit zunehmen, Brücken links von der Gleichgewichtslage vom Myosin vorzufinden. Die maximale Verkürzungsgeschwindigkeit ist dort erreicht, wo die Summe der positiven Kräfte (Bindungen links vom Nullpunkt) die Summe der negativen Kräfte (Bindungen rechts vom Nullpunkt) gerade aufhebt. Bei diesem Prozess wird stillschweigend vorausgesetzt, dass A und M spontan eine Bindung eingehen können, sofern f positiv ist. Es wurde deshalb postuliert, dass Energie notwendig ist, um die Bindung wieder aufzubrechen. Diese Energie wird von einer energiereichen Phosphatbindung (XP) geliefert. Nach der Separierung von A und M wird das energiereiche Phosphat XP gespalten. A und M nehmen wieder ihre Ausgangswerte ein, nur dass A jetzt links von der Gleichgewichtslage von M liegt und in diesem Bereich ist $f = 0$, d.h. keine Bindung kann auftreten. Erst wenn sich der Muskel weiter verkürzt, wird A im Bereich des nächsten Seitenelements M des Myosins mit positivem f bewegt. Die nächste Bindung kann entstehen. Diese Prozesse *Bindung spontan eingehen, Bindung durch energiereiche Phosphate aufbrechen* treten überall dort auf, wo sich die zwei Typen von Filamenten überlappen; Bindungen entstehen und zerfallen asynchron und unabhängig voneinander. Die Reaktionen, die zyklisch ablaufen, hat Huxley wie folgt beschrieben:



Huxley's Vorstellungen waren sehr visionär. Sie sind nach wie vor, vom nicht-molekularen Standpunkt her betrachtet, gültig. Heute weiss man jedoch, dass das Spannen der Feder nicht nur auf die Brown'sche Bewegung zurückzuführen ist, sondern dass dies mit der Konformationsänderung des Myosin-Motors zu tun hat (siehe Abbildung 2.34). Das allgemeine Wissen über die chemischen Reaktionen, die zwischen Aktin, Myosin und dem Phosphat ablaufen, ist mittlerweile grösser als in den fünfziger Jahren. Mögliche chemische Übergänge zwischen den verschiedensten Stadien des Aktin-Myosin-ATP Komplexes wurden mit Hilfe biochemischer Analysen ausserhalb des Muskels erforscht. Dabei ist der wahrscheinlichste Reaktionsweg des Acto-Myosin-Zyklus in Abbildung 2.35 dar-

gestellt. Das Zusammenspiel zwischen *chemischer Reaktion*, zugehöriger *Konfiguration* / *Konfiguration* des Motors und die Koordinaten der Verbindungsstellen sind wichtige Informationen, um das Prinzip des molekularen Motors zu verstehen und zu beschreiben.

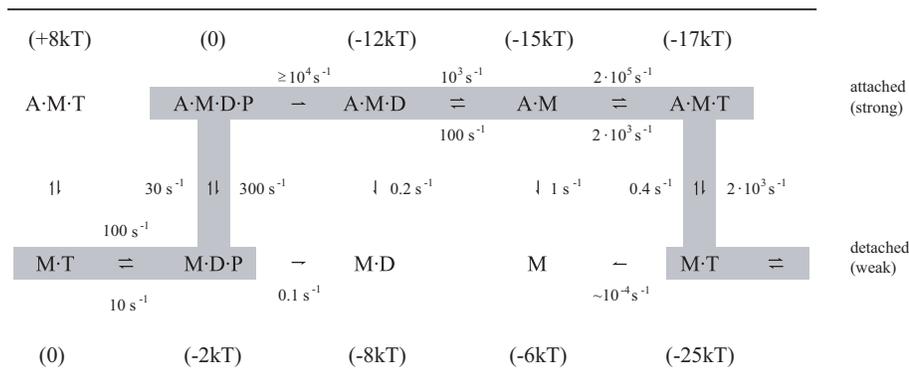


Abbildung 2.35: Aktin-Myosin Hydrolyse Zyklus des Skelettmuskels vom Hasen. M = Myosin, T = ATP, D = ADP, P = Phosphat, A = Aktin. Der wahrscheinlichste Weg ist schattiert dargestellt. In Klammern stehen die freien Energien aller Stadien unter der Annahme von $[ATP] = 4 \text{ mM}$, $[Pi] = 2 \text{ mM}$, $[ADP] = 20 \text{ } \mu\text{M}$. Die Aktin-Konzentration wurde arbiträr als 1 mM angenommen, jedoch ist diese Konzentration im Muskel abhängig von der Zugänglichkeit der Bindungsstelle. Die Raten der Übergänge sind ungefähre Werte und variieren von Labor zu Labor. Adaptiert aus Howard, 2002.

2.6.3 Folgerungen aus der Gleitfilament-Theorie

Nehmen wir an, dass die Gleitfilament-Theorie korrekt ist und die aktive Kraftentwicklung und die Fähigkeit zur Verkürzung einzig durch Überlappung von zwei Typen von Filamenten zustande kommt. Daraus folgt, dass alle Zeichen einer aktiven Kontraktion verschwinden müssten, falls eine Muskelfaser soweit verlängert wird, bis keine Überlappung der Filamente mehr vorhanden ist. Diese Vorhersage wurde als erstes von A.F. Huxley und Peachey (1961) experimentell getestet (siehe Abbildung 2.36). Sie fanden heraus, dass in intakten Fasern des Frosches die Sarkomere ab einer Länge von $3.5 \text{ } \mu\text{m}$ nicht mehr verkürzten. H.E. Huxley bestimmte in seinen EM-Studien aufgrund der Messung der Filamentlänge den gleichen Wert für die maximale Länge mit Filament-Überlappung. Falls die Querbrücken als unabhängige Kraftgeneratoren funktionieren, müsste die isometrische Kraft direkt proportional zum Grad der Überlappung von Aktin und Myosin sein, welcher mit der Sarkomerlänge korrespondiert. Die Überprüfung dieser These birgt einige Schwierigkeiten. Die mechanischen Parameter der Kraft und der Sarkomerlänge mussten in den Sechziger Jahren aus technischen Gründen in einer ganzen Faser gemessen werden. In einer Faser ist es jedoch sehr wahrscheinlich, dass sich nicht alle Sarkomere gleich verhalten und deshalb nicht alle Sarkomere die gleiche Länge aufweisen. Das Problem wurde von

Gordon und Mitarbeiter 1966 gelöst, indem sie in einem kleinen Abschnitt der Faser die Sarkomerlänge regelten und die Kraft dieser geregelten Länge zuwiesen (segment length clamping). Aus dieser Studie heraus entstand die Kraft-Längen Relation des Muskels, die aus sechs Teilen besteht. (1) Die Muskelkraft ist null ab der Länge $3.65 \mu\text{m}$, (2) der lineare Abfall von $2.2 \mu\text{m}$ bis $3.65 \mu\text{m}$ (absteigender Ast) zeigt auf, dass die Kraft proportional zur Überlappung der Filamente ist. (3) Im so genannten Plateaubereich von $2.0 \mu\text{m}$ bis $2.2 \mu\text{m}$ ist die Kraft konstant, was darauf hinweist, dass keine weitere Zunahme der Überlappung stattfindet. (4) Unterhalb des Plateaus von $2.0 \mu\text{m}$ (aufsteigender Ast) sinkt die Kraft linear zuerst schwach, (5) ab $1.65 \mu\text{m}$ stärker und verschwindet unterhalb $1.3 \mu\text{m}$ gänzlich (6). Der Grund für die vorerst schwache Abnahme mag sein, dass gegenüber liegende Aktinfilamente an ihren Enden zusammentreffen und eine Doppelüberlappung erzeugen, also eine eher hindernde Konfiguration annehmen. Des Weiteren wird angenommen, dass der starke Abfall durch das Anstossen der Myosinfilamente an der Z-Scheibe zu erklären ist.

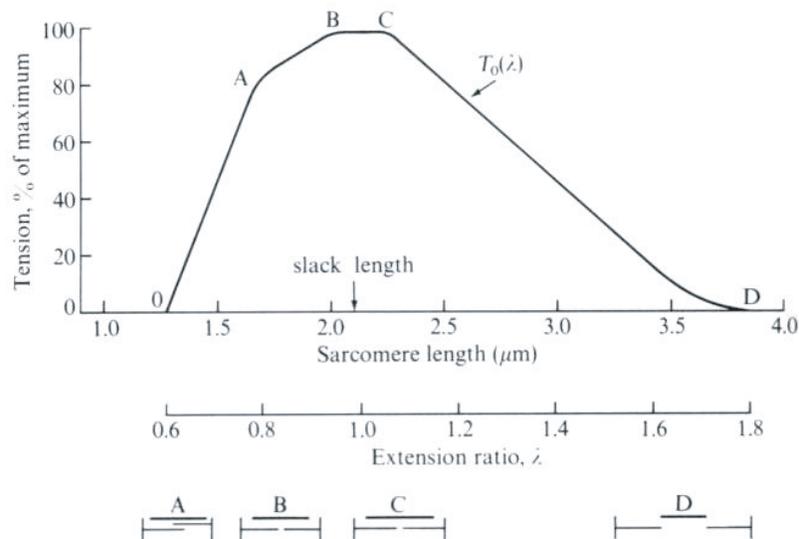


Abbildung 2.36: Kraft-Längen-Relation nach Gordon et al. (1966). Die Relation kann anhand sechs linearer Funktionen beschrieben werden. Bis (0) verschwindet die Kraft. Bei (0 - A) ist sie stark wachsend, und bei (A - B) etwas schwächer. Diese beiden Bereiche werden aufsteigender Ast genannt. (B - C) wird Plateau Bereich genannt. Zwischen (C - D) nimmt die Kraft bei zunehmender Länge ab (negative Steifheit!), weshalb dieser Bereich absteigender Ast genannt wird. Im Bereich grösser (D) ist die Kraft null. Als Kraft ist allgemein die aktiv generierte Kraft ohne passive Komponente gemeint. Adaptiert von Gordon et al., 1966.

2.6.4 Mathematische Formulierung der Gleitfilamenttheorie

Die Anzahl der möglichen Bindungen in einem Sarkomer sei gross. Dabei sei $n(x, t)$ die Wahrscheinlichkeitsdichte, im Bereich $[x, x + dx)$ eine Bindung

vorzufinden (siehe Abbildung 2.33). Die zeitliche Änderung der Dichte $n(x, t)$ an der Stelle x zur Zeit t ist gegeben durch das totale Differential dt . Die Dichte kann sich ändern, indem Bindungen aufbrechen (Term mit $g(x)$) oder neue Bindungen entstehen (Term mit $f(x)$). Diese Relation, mathematisch formuliert, nimmt folgende Form an:

$$\frac{dn(x,t)}{dt} \equiv \frac{\partial n(x,t)}{\partial x} \cdot \frac{dx}{dt} + \frac{\partial n(x,t)}{\partial t} = f(x)[1 - n(x, t)] - g(x) \cdot n(x, t) \quad (2.27)$$

In einem stationären Zustand ist (1) die Verkürzungsgeschwindigkeit und (2) die Besetzungswahrscheinlichkeit \tilde{n} nicht mehr von der Zeit t abhängig, sondern nur noch vom Ort x ($n(x, t) \rightarrow \tilde{n}(x)$). Damit ist die Kraft auch konstant. Obige Formel vereinfacht sich zu:

$$-v \frac{d\tilde{n}(x)}{dx} = f(x) - [f(x) + g(x)] \cdot \tilde{n}(x) \quad (2.28)$$

Beachte, dass $-v = \frac{dx}{dt}$, da v die Verkürzungsgeschwindigkeit angibt. Sie ist der x-Achse entgegen gerichtet. Noch etwas umgeformt, lautet die Differentialgleichung für die Dichte $\tilde{n}(x)$ der Bindungen:

$$\frac{d\tilde{n}(x)}{dx} = \frac{f(x)+g(x)}{v} \cdot \tilde{n}(x) - \frac{f(x)}{v} \quad (2.29)$$

Bei isometrischen bzw. isotonischen Versuchsbedingungen existieren keine Bindungen im Bereich $x > h$, d.h. $\tilde{n}(x > h) = 0$. Dadurch ist die Lösung $n(v; x)$ der Differentialgleichung eindeutig gegeben. Aus dieser Dichteverteilung kann die Kraft, die z.B. in einem Sarkomer erzeugt wird, berechnet werden. Im Weiteren kann auch die durch die Spaltung von XP frei werdende Energierate bestimmt werden. Die Formeln für diese zwei wichtigen Größen, die den Vergleich mit experimentellen Resultaten erlaubt, lauten wie folgt:

Die Kraft P , die dieses System in Abhängigkeit der Verkürzungsgeschwindigkeit v erzeugt, ist gegeben durch:

$$P(v) = m \frac{s}{l} \cdot \int_{-\infty}^{\infty} (kx) \cdot \tilde{n}(v; x) dx \quad (2.30)$$

wobei m die mögliche maximale Anzahl Bindungen pro Volumeneinheit, s die Länge des Sarkomeres und l der Abstand zwischen den Andockstellen entlang des Aktinfilaments bedeuten. Im Weiteren sei die Kraft, die die gespannte Feder einer cross-bridge erzeugt ($F_{CB}(x)$), eine lineare Funktion der Dehnung, also $F_{CB}(x) = kx$. Die Energierate, die pro Volumeneinheit frei wird, ist gegeben durch:

$$\dot{E}(v) = \frac{me}{l} \cdot \int_{-\infty}^{\infty} f(x)[1 - \tilde{n}(v; x)] dx = -\frac{me}{l} \cdot \int_{-\infty}^{\infty} g(x)\tilde{n}(v; x) dx \quad (2.31)$$

mit e die frei werdende Energie beim Aufbrechen der Bindung (siehe oben).

Die Lösung der obigen Differentialgleichung für den isometrischen Fall ist sehr einfach. Die Differentialgleichung vereinfacht sich zu einer algebraischen Gleichung für die Dichte:

$$f(x) - [f(x) + g(x)] \cdot \tilde{n}(x) = 0 \quad (2.32)$$

oder umgeformt:

$$\tilde{n}(x) = \frac{f(x)}{f(x) + g(x)} \quad (2.33)$$

Mit den stückweise linearen Funktion $f(x)$ und $g(x)$ nach Huxley (siehe Abbildung 2.33):

$$f(x) = \begin{cases} 0 & : x < 0 \\ f_1 \cdot \frac{x}{h} & : 0 \leq x \leq h \\ 0 & : x > h \end{cases} \quad (2.34)$$

$$g(x) = \begin{cases} g_2 & : x < 0 \\ g_1 \cdot \frac{x}{h} & : 0 \leq x \end{cases} \quad (2.35)$$

ist die Dichteverteilung der Aktin-Myosin-Bindungen nur im Bereich $0 \leq x \leq h$ verschieden von Null und nimmt dort den konstanten Wert

$$\tilde{n}(0, x) = \frac{f_1}{f_1 + g_1} \quad (2.36)$$

an. Bei isotonischen (stationären) Verkürzungen (d.h. $v(t) = v_0 > 0$) nimmt die Lösung folgende Form an (Der Lösungsweg wird in der Vorlesung diskutiert):

$$\tilde{n}(x, v) = \begin{cases} 0 & : h < x \\ \frac{f_1}{f_1 + g_1} \cdot (1 - e^{(\frac{x^2}{h^2} - 1) \frac{\Phi}{V}}) & : 0 \leq x \leq h \\ \frac{f_1}{f_1 + g_1} \cdot (1 - e^{-\frac{\Phi}{V}}) e^{\frac{2xg_2}{sV}} & : x < 0 \end{cases} \quad (2.37)$$

mit folgenden Abkürzungen:

$$\Phi = (f_1 + g_1) \cdot \frac{h}{s} \quad (2.38)$$

und

$$V = \frac{2v}{s} \quad (2.39)$$

Durch Einsetzen der obigen Lösung für $\tilde{n}(v; x)$ in die Formeln für die Kraft P und die Energierate \dot{E} erhält man folgende Ausdrücke:

$$P(v) = \frac{msk}{2l} \cdot \frac{f_1}{f_1 + g_1} \cdot \frac{h^2}{2} \left[1 - \frac{V}{\Phi} (1 - e^{-\frac{\Phi}{V}}) \left(1 + \frac{1}{2} \left(\frac{f_1 + g_1}{g_2} \right)^2 \frac{V}{\Phi} \right) \right] \quad (2.40)$$

bzw.:

$$\dot{E}(v) = me \cdot \frac{h}{2l} \cdot \frac{f_1}{f_1 + g_1} \cdot \left[g_1 + f_1 \frac{V}{\Phi} (1 - e^{-\frac{\Phi}{V}}) \right] \quad (2.41)$$

Für die konkrete Berechnung der Kraft und der frei werdenden Energie wählte Huxley folgende Relationen für die Parameterwerte, um eine möglichst gute Anpassung an die experimentellen Resultate von Hill zu erhalten:

$$\frac{g_1}{f_1 + g_1} = \frac{3}{16}, \quad \frac{g_2}{f_1 + g_1} = 3.919, \quad \frac{w}{e} = \frac{3}{4} \quad (2.42)$$

mit $w = \frac{1}{2}kh^2$ der Spannungsenergie einer vollgespannten cross-bridge. Bei dieser Wahl der Parameter nimmt die maximale Verkürzungsgeschwindigkeit V_{max} und die Grösse Φ folgende Werte an:

$$V_{max} = 4 \cdot \Phi = \frac{P_0}{a} \cdot b = 4b \quad (2.43)$$

woraus folgt:

$$\Phi = b, \quad v_{max} = 2(f_1 + g_1)h \quad (2.44)$$

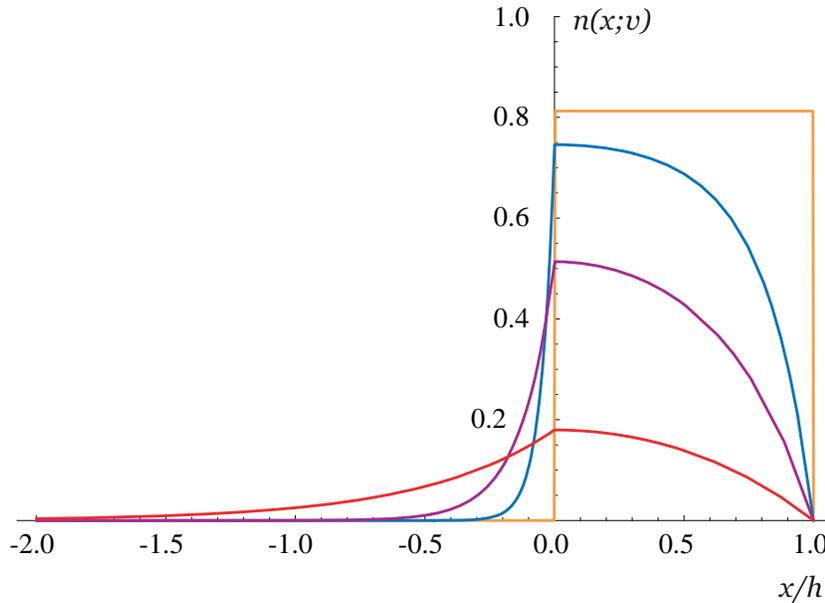


Abbildung 2.37: Darstellung der Dichte $\tilde{n}(x)$ der Bindungen als Funktion vom Abstand x der Aktin-Bindungsstellen zur Gleichgewichtslage für vier verschiedene Verkürzungsgeschwindigkeiten v . Von oben nach unten: isometrisch, $0.1 \cdot v_{max}$, $0.25 \cdot v_{max}$, $1.0 \cdot v_{max}$. Bei der maximalen Geschwindigkeit heben sich rückstellende und vorantreibende Kräfte auf. Nach diesem Modell sind bei isometrischer Kontraktion etwa 80% der Brücken gebunden. Heute weiss man, dass dieser Wert zu hoch ist.

Die Dichte $\tilde{n}(v; x)$ in Abhängigkeit von der Verkürzungsgeschwindigkeit v ist in Abbildung 2.37 dargestellt. Je grösser die Verkürzungsgeschwindigkeit ist, desto mehr Bindungen findet man links von der Gleichgewichtslage des Myosins. Bei der untersten Kurve ist die Verteilung so, dass die resultierende Kraft aus allen Dehnungen und Stauchungen der *Myosin-Feder* zu null wird. Ein Vergleich zwischen experimentellen Daten von Hill und den Berechnungen von Huxley ergibt eine erstaunlich gute Übereinstimmung (siehe Abbildung 2.38).

Aus den Dichteverteilungen kann ferner auch die relative Besetzungszahl bestimmt werden, definiert durch das Integral der Verteilung über das ganze Intervall

$$N(v) = \int_{-\infty}^{\infty} \tilde{n}(v; x) dx \quad (2.45)$$

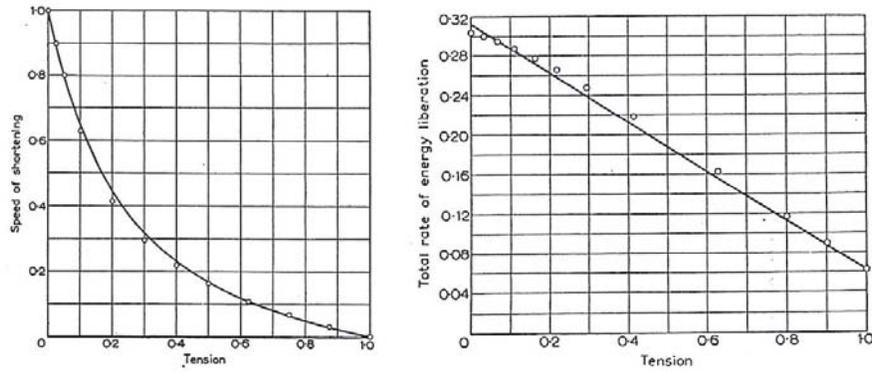


Abbildung 2.38: Hill's und Huxley's Formalismen im Vergleich. Die ausgezeichnete Linie ist Hill's Berechnung, die Kreise sind Werte aus dem Formalismus von Huxley, 1957. Links: Verhältnis zwischen Verkürzungsgeschwindigkeit und generierter Kraft im Vergleich. Die Geschwindigkeit und die Kraft sind normiert bezüglich v_{max} und isometrischer Maximalkraft P_0 . Rechts: Vergleich der totalen freiwerdenden Energie (Wärme + mechanische Arbeit) pro Zeiteinheit in Abhängigkeit der Kraftgeneration. Die Energie ist normiert mit $P_0 \cdot v_{max}$. Die Hill'schen Parameter waren $a/P_0 = 0.25$ und $ab =$ Erhaltungswärme. Aus Huxley, 1957

oder die relative Zerfallsrate, definiert als Mittel über die Funktion

$$Z(v) = \int_{-\infty}^{\infty} g(x) \cdot \bar{n}(v; x) dx \quad (2.46)$$

Die resultierende Funktion der Besetzungszahl bringt zum Ausdruck, dass sich nicht nur Bindungsstellen im negativen Bereich verschieben, sondern dass auch die Anzahl an Bindungen abnimmt, je höher die Verkürzungsgeschwindigkeit ist (siehe Abbildung 2.39). Die Muskelkraft, durch die Kraft-Geschwindigkeits-Relation charakterisiert, erhält durch diese Beschreibung auch eine andere Bedeutung: Die Abnahme der Kraft bei höheren Geschwindigkeiten ist nicht eine Folge einer geschwindigkeitsabhängigen *Bindungskraft* f_{CB} sondern das Resultat einer geschwindigkeitsabhängigen Verteilung der Bindungsstellen. In Formeln ausgedrückt heisst das:

$$P(v) = \bar{n}(v) \cdot \bar{f}_{CB} \neq n_0 \cdot f_{CB}(v) \quad (2.47)$$

Die Verteilung der Bindungsstellen und deren Folgen bei Dehnung statt Verkürzung mit $v(t) = v_1 < 0$ soll als Übung berechnet werden (Siehe Serie 2).

2.6.5 Schlussbemerkungen

- Die ganze mathematische Beschreibung, die hier elaboriert wurde, trifft nur zu, falls (1) die Experimente mit konstanter Kraft oder mit konstanter Geschwindigkeit durchgeführt werden und (2) die Beobachtung erst nach einer bestimmten Zeit stattfindet, um sicher zu stellen, dass sich das

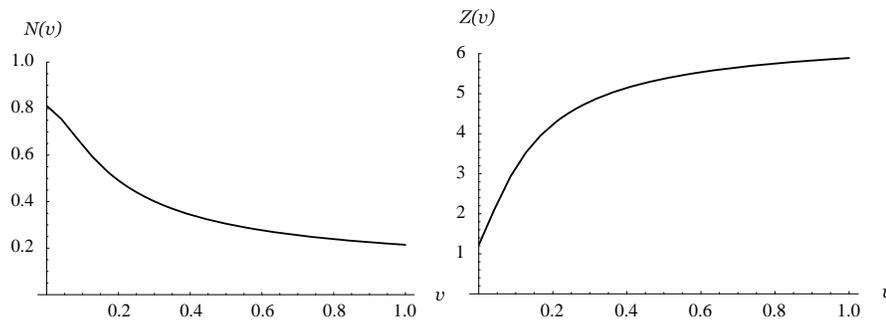


Abbildung 2.39: Die relative Besetzungszahl (links) und die relative Zerfallsrate (rechts) als Funktionen der Verkürzungsgeschwindigkeit (normiert mit v_{max}) nach Huxley (1957). Erstere ist stetig fallend für steigende Geschwindigkeiten und erfährt eine Sättigung. Die Zerfallsrate, als Ursache für die sinkende Besetzungszahl, nimmt stetig und sättigend zu.

System in einem stationären Zustand befindet. Ist dies nicht der Fall, muss die Differentialgleichung, jetzt jedoch als partielle, neu gelöst werden. Die Geschwindigkeit $v(t)$ ist dabei eine Funktion der Zeit t , und die Verteilung n wird ebenfalls eine direkte Funktion der Zeit $n(x, t)$. Die Differentialgleichung ist im Allgemeinen jedoch nicht mehr analytisch lösbar. Die partielle Differentialgleichung mit Lösung ist weiter unten angegeben.

- Huxley hat verschiedene Funktionen für f und g ausprobiert. Die wesentliche Eigenschaft ist nicht abhängig von der spezifischen Form dieser Übergangsraten, sondern von der Asymmetrie gegenüber der Gleichgewichtslage des Myosin-Seitenstückes (*head*). Ein exponentieller Ansatz für g soll in einer Übung bearbeitet werden.
- Im Modell von Huxley sind die A-M-Bindungsstellen entweder gebunden oder frei, d.h. Chemie und Konfiguration / Konformation finden nur in einem zwei-Zustands-Modell statt. Diese Beschreibung wurde nach 1957 von Huxley und anderen Autoren erweitert, um zusätzliche experimentelle Befunde beschreiben zu können. Mehr dazu kann man in A.F. Huxley (2000), Cross-bridge action: present views, prospects and unknowns, oder in G. I. Zahalak (2000), The Two-state Cross-bridge Model of Muscle is an Asymptotic Limit of Multi-state Models finden. Die Diskussion über die Anzahl Zustände im ATP-Hydrolyse-Zyklus werden wir in einem späteren Kapitel wieder aufnehmen.

Der nicht-stationäre Fall, die transienten Zustände

Die zeitabhängige Differentialgleichung, die die Dichte der Zustände bei nicht-konstanter Dehnungs- bzw. Verkürzungsgeschwindigkeit $v(t) \equiv \frac{dx}{dt} = v_0(t)$ (nicht $v(t) = -\frac{dx}{dt}$ wie bei Huxley!) beschreibt, lautet:

$$\frac{\partial n(x, t)}{\partial x} \cdot \frac{dx}{dt} + \frac{\partial n(x, t)}{\partial t} = f(x)[1 - n(x, t)] - g(x) \cdot n(x, t) \quad (2.48)$$

Folgende Transformation:

$$\xi = x - \Delta s(t), \quad t' = t, \quad \check{n}(\xi, t') = n(x, t) \quad (2.49)$$

mit $\Delta s(t) = \int_0^t v_0(\tau) d\tau$ und den zwei Übergangsraten im transformierten System $\check{f}(\xi, t') = f(x)$ bzw. $\check{g}(\xi, t') = g(x)$ führt zu einer gut bekannten Form von linearen Differentialgleichungen, nämlich zu einer inhomogenen gewöhnlichen Differentialgleichung in t' mit variablen Koeffizienten:

$$\frac{\partial \check{n}(\xi, t')}{\partial t'} + [\check{f}(\xi, t') + \check{g}(\xi, t')] \cdot \check{n}(\xi, t') = \check{f}(\xi, t') \quad (2.50)$$

Durch Separation und (partielle) Integration erhält man die Lösung der homogenen Gleichung L_h . Diese lautet:

$$L_h(\xi, t') = e^{-\int_0^{t'} (\check{f}(\xi, \tau) + \check{g}(\xi, \tau)) d\tau} \quad (2.51)$$

Der Beweis dazu ist einfach, nämlich partiell nach der Zeit t' ableiten. Um die inhomogene lineare DG zu lösen, bestimmt man zunächst die allgemeine Lösung L_h der dazugehörigen homogenen DG und addiert dann eine spezielle Lösung L_p (= partikuläre Lösung) der inhomogenen DG. Eine partikuläre Lösung kann über die Methode der Variation der Konstanten gefunden werden. Der Ansatz $L_p(\xi, t') = \gamma(\xi, t') \cdot L_h(\xi, t')$ liefert durch Einsetzen in die inhomogene DG die Gleichung für den Koeffizienten $\gamma(\xi, t')$. Diese Gleichung lautet:

$$\dot{\gamma}(\xi, t') = \frac{\check{f}(\xi, t')}{L_h(\xi, t')} \quad (2.52)$$

Nach der Integration (nach t') erhält man für $\gamma(\xi, t')$ (die Integrationskonstante wird weggelassen, sie kann durch die Wahl der unteren Integrationsgrenze bestimmt werden):

$$\gamma(\xi, t') = \int_0^{t'} \frac{\check{f}(\xi, \tau')}{L_h(\xi, \tau')} d\tau' \quad (2.53)$$

und damit eine partikuläre Lösung, nämlich:

$$L_p(\xi, t') = \gamma(\xi, t') \cdot L_h(\xi, t') = \int_0^{t'} \frac{\check{f}(\xi, \tau')}{L_h(\xi, \tau')} d\tau' \cdot e^{-\int_0^{t'} (\check{f}(\xi, \tau) + \check{g}(\xi, \tau)) d\tau} \quad (2.54)$$

Damit ist ersichtlich, dass mit der Funktion $Q(\xi, t') = L_h(\xi, t')^{-1}$, also die inverse Lösung der homogenen DG, die Lösung der inhomogenen DG für die Dichteverteilung (im transformierten System) gegeben ist durch den Ausdruck:

$$\check{n}(\xi, t') = Q^{-1}(\xi, t') \cdot \left[\int_0^{t'} \check{f}(\xi, \tau') Q(\xi, \tau') d\tau' + \check{n}_0(\xi) \right] \quad (2.55)$$

mit:

$$Q(\xi, t') = e^{\int_0^{t'} (\check{f}(\xi, \tau) + \check{g}(\xi, \tau)) d\tau} \quad (2.56)$$

und der Integrationskonstante $\check{n}_0(\xi) = \check{n}(\xi, 0)$. Diese Lösung beschreibt nicht nur den stationären Fall, sondern auch die Verteilung der cross-bridges bei sehr schnellen und kurzen Dehnungen bzw. Verkürzungen (engl. fast steps).

Der Spezialfall einer ruckartigen Verkürzung (d.h. $v_0(t)$ ist eine Deltafunktion) soll als Übung gelöst werden (Siehe Serie 3).

2.7 Aufgaben

1. Charakteristische Relationen von Typ I und Typ II Muskeln

Gegeben: Zwei Muskeln, ein Typ I und ein Typ II Muskel, beide mit den Dimensionen 0.1 m x 0.1 m x 0.1 m.

Gesucht: Die Graphen folgender Relationen bei maximaler Aktivität:

- die Kraft-Geschwindigkeits-Relation
- die Leistungs-Geschwindigkeits-Relation
- die Wärmeproduktionsrate-Geschwindigkeits-Relation (beide Formeln) und
- die Wirkungsgrad-Geschwindigkeits-Relation

Hinweise: Die Relationen der beiden Muskeln im gleichen Graphen darstellen.

2. Maximale Leistung, maximaler Wirkungsgrad und die dazugehörigen optimalen Verkürzungsgeschwindigkeiten

Gegeben: Die allg. Hill'sche Formel für die Leistungs-Geschwindigkeits-Relation bzw. die Wirkungsgrad-Geschwindigkeits-Relation einer aktivierten Faser.

Gesucht: Die maximale Leistung bzw. der maximale Wirkungsgrad und deren optimale Verkürzungsgeschwindigkeiten (beide Formeln für die Wärmeproduktionsrate verwenden).

3. Charakteristiken eines gemischten Muskels bei unterschiedlichen Aktivitäten

Gegeben: Muskel M, gemischter Typ, Typ I: Fläche = 300 cm², Länge = 10 cm, Typ II: Fläche = 100 cm², Länge = 10 cm, mit $a(Z) = a_1 \cdot Z$, $a_1 = \frac{a_{TypI} + a_{TypII}}{2}$ und $b(Z) = b_0 + b_1 \cdot Z$, $b_0 = b_{TypI}$, $b_1 = \frac{A_0 \cdot T_{ypII}}{A_0} \cdot (b_{TypII} - b_{TypI})$

Gesucht: Die Graphen der Relationen bei folgenden Aktivität $Z=0.25, 0.5, 0.75$ und 1:

- die Kraft-Geschwindigkeits-Relation
- die Leistungs-Geschwindigkeits-Relation
- die Wärmeproduktionsrate-Geschwindigkeits-Relation (beide Formeln) und
- die Wirkungsgrad-Geschwindigkeits-Relation

4. Der Conconi-Test

Gegeben: Ein reiner Typ I - Muskel, bzw. ein gemischter Typ beschrieben durch: Fläche = 300 cm², Länge = 10 cm, Typ II: Fläche = 100 cm², Länge = 10 cm, mit $a(Z) = a_1 \cdot Z$, $a_1 = \frac{a_{TypI} + a_{TypII}}{2}$ und $b(Z) = b_0 + b_1 \cdot Z$, $b_0 = b_{TypI}$, $b_1 = \frac{A_0 \cdot T_{ypII}}{A_0} \cdot (b_{TypII} - b_{TypI})$

Gesucht: Die folgenden Formeln und die dazugehörigen Graphen für diese zwei biologischen Motoren.

- $Z(v)$, so dass $L(Z(v), v) = L_0 = \text{konstant}$ ist als Funktion von L_0
- die dazugehörige Kraft $P(Z(v), v)$ als Funktion von L_0
- die dazugehörige Wärmeproduktionsrate $\dot{Q}(Z(v), v)$ als Funktion von L_0
- und die dazugehörige Energieverbrauchsrate $\dot{E}(Z(v), v)$ als Funktion von L_0 .

5. Leistung parallel geschalteter Motoren

Gegeben: Zwei Muskeln, M1 und M2, beide reine Hill'sche Typen ohne das Serie- und das parallele Element. Im Weiteren sei der Arbeitsbereich der Linearmotoren auf den Bereich des Plateaus der Kraft-Längen-Relation beschränkt. Die zwei Motoren sind parallel geschaltet.

Zahlenbeispiel für M1 und M2.

M1: $\tilde{P}_0(Z_1) = Z_1 \cdot P_0$, $P_0 = 1000 \text{ N}$, $\tilde{a}(Z_1) = Z_1 \cdot a$, $a = 250 \text{ N}$ und $\tilde{b}(Z_1) = b$, $b = 0.2 \text{ m/s}$.

M2: $\tilde{P}_0(Z_2) = Z_2 \cdot P_0$, $P_0 = 2000 \text{ N}$, $\tilde{a}(Z_2) = Z_2 \cdot a$, $a = 500 \text{ N}$ und $\tilde{b}(Z_2) = b$, $b = 0.1 \text{ m/s}$.

Gesucht: (A) Der Graph der Leistung-Geschwindigkeits-Relation bei den folgenden Aktivitäten der zwei Muskel M1 und M2: $\{Z_1, Z_2\} = \{0.5, 0.5\}$, $\{0.5, 1\}$, $\{1, 0.5\}$ und $\{1, 1\}$. Bitte berücksichtigen Sie auch den exzentrischen Teil der Kraft-Geschwindigkeits-Relation.

(B) Die maximale Leistung und die dazugehörige optimale Verkürzungsgeschwindigkeit. Für diese Berechnungen sollen Sie (aus Gründen der Einfachheit) den exzentrischen Teil durch die Hill'sche Formel ersetzen ohne dabei eine maximale exzentrische Kraft zu berücksichtigen. Die Lösung kann numerisch oder soweit wie möglich analytisch sein.

Hinweis: Da die zwei Motoren parallel geschaltet sind verkürzen sich beide Muskeln mit der gleichen Verkürzungsgeschwindigkeit. Berechnen Sie die Kraft der zwei Muskeln $P1(Z_1, v_1)$ bzw. $P2(Z_1, v_2)$ bei der gegebenen Schnelligkeit v_{aus} und der Aktivität Z_1 bzw. Z_2 . Daraus kann dann die Leistung in Abhängigkeit von Z_1 , Z_2 und v_{aus} berechnet werden. Vergleichen Sie diese optimalen Werte mit denjenigen der einzelnen Muskeln.

6. Leistung von in Serie geschalteten Motoren

Gegeben: Zwei Muskeln, M1 und M2, beide reine Hill'sche Typen ohne das Serie- und das parallele Element. Im Weiteren sei der Arbeitsbereich der Linearmotoren auf den Bereich des Plateaus der Kraft-Längen-Relation beschränkt. Die zwei Motoren sind in Serie geschaltet.

Zahlenbeispiel für M1 und M2.

M1: $\tilde{P}_0(Z_1) = Z_1 \cdot P_0$, $P_0 = 1000 \text{ N}$, $\tilde{a}(Z_1) = Z_1 \cdot a$, $a = 250 \text{ N}$ und $\tilde{b}(Z_1) = b$, $b = 0.2 \text{ m/s}$.

M2: $\tilde{P}_0(Z_2) = Z_2 \cdot P_0$, $P_0 = 2000 \text{ N}$, $\tilde{a}(Z_2) = Z_2 \cdot a$, $a = 500 \text{ N}$ und $\tilde{b}(Z_2) = b$, $b = 0.1 \text{ m/s}$.

Gesucht: (A) Der Graph der Leistung-Geschwindigkeits-Relation bei den folgenden Aktivitäten der zwei Muskel M1 und M2: $\{Z_1, Z_2\} = \{0.5, 0.5\}$, $\{0.5, 1\}$, $\{1, 0.5\}$ und $\{1, 1\}$. Bitte berücksichtigen Sie auch den exzentrischen Teil der Kraft-Geschwindigkeits-Relation.

(B) Die maximale Leistung und die dazugehörige optimale Verkürzungsgeschwindigkeit. Für diese Berechnungen sollen Sie (aus Gründen der Einfachheit) den exzentrischen Teil durch die Hill'sche Formel ersetzen ohne dabei eine maximale exzentrische Kraft zu berücksichtigen. Die Lösung kann numerisch oder soweit wie möglich analytisch sein.

Hinweis: Da die zwei Motoren in Serie geschaltet sind müssen die zwei Muskeln die gleiche Kraft aufweisen. Berechnen Sie die Verkürzungsgeschwindigkeit der zwei Muskeln bei der gegebenen äusseren Kraft F_{aus} . Die Verkürzungsgeschwindigkeit v_1 v_2 sind von der Aktivität Z_1 bzw. Z_2 abhängig. Daraus kann dann die Leistung in Abhängigkeit von Z_1 , Z_2 und F_{aus} berechnet werden.

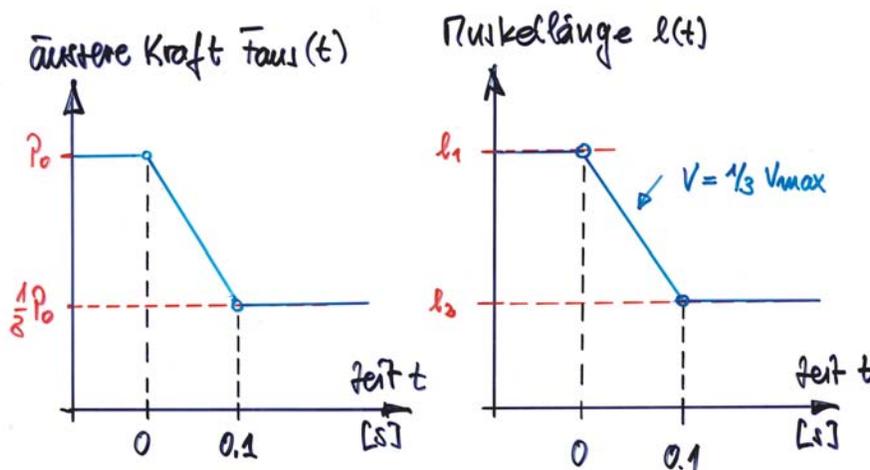


Abbildung 2.40: Schematische Darstellung der Profile zu Aufgabe 3. Links: Der Kraft-Zeit-Verlauf der äusseren Kraft (d.h. Kraftkontrolliert), rechts: Der zeitliche Verlauf der Faserlänge (d.h. Längenkontrolliert).

7. Der Einfluss des Serieelementes bei Kraft- und Längenkontrollierten Verkürzungen einer Faser

Gegeben: Eine Faser vom Typ I bzw. Typ II mit folgenden charakteristischen Grössen zur Bestimmung der Parameter P_0 , a und b : Physiologischer Querschnitt der Faser $A_0 = 0.1 \text{ mm}^2$, Länge der Faser $l_0 = 3 \text{ mm}$. Ferner sei das Serieelement gegeben durch (i) die theoretische Länge $y = 1 \text{ mm}$, dessen Querschnitt $A_{0,SE} = 0.05 A_0$ und einem Elastizitätsmodul $E = 0.1 \text{ GPa}$. Das Parallelelement wird für diese Betrachtungen vernachlässigt.

Gesucht: Berechnen Sie die Antwort der aktivierten Faser auf eine Verkürzung, falls (a) das Kraft-Profil und (b) das Längen-Profil vorgegeben

ist. (siehe untere Abbildung).

Hinweis: Falls man die nicht lineare Differentialgleichung, die im Fall (b) auftritt, analytisch lösen will, dann soll man die Differentialgleichung linearisieren, d.h. die Kraft-Geschwindigkeits-Relation durch eine Gerade beschreiben die durch die zwei Punkte $\{P_0, 0\}$ $\{0, v_{max}\}$ geht.

8. Huxley; Dichteverteilung der CB bei einer Dehnung der Faser (stationärer Fall)

Gegeben: Die Differentialgleichung für die Dichteverteilung der Crossbridges (CB). Formeln und Zahlenwerte für Übergangsraten siehe Vorlesung.

Gesucht: Berechnen Sie (A) die stationäre Verteilung $n(v, x)$ der Aktin-Myosin-Verbindungen bei isokinetischen Dehnungen des Sarkomers und (B) die dazugehörige Kraftantwort.

