

## ОБЗОРЫ АКТУАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ

Энергетика и стохастическая динамика  
внутринейронного транспорта

Ю.М. Романовский, В.П. Трифоненков

Представлены молекулярные шагающие моторы: кинезин, миозин V и динеин, выполняющие различную работу в живых клетках. В нейронах они обеспечивают транспорт нейромедиаторов и, таким образом, являются необходимыми компонентами взаимодействия 100 млрд клеток головного мозга. Приведены функциональные схемы этих моторов и построены соответствующие математические модели. Модели представляют собой систему двух связанных уравнений типа ФитцХью – Нагумо. Однако описывающие силовые моменты полиномы высокого порядка близки к N-образной форме. Параметры моделей определяются из функциональных схем моторов, построенных на основе экспериментов с применением рентгеноструктурного анализа, криогенной электронной микроскопии, лазерных пинцетов и скоростных методов видеомикроскопии с использованием "точечных" меток. Суммируются основные сведения об энергетике нейрона.

**Ключевые слова:** нейрон, молекулярные моторы, кинезин, миозин V, динеин, аденозинтрифосфорная кислота (АТФ), активный центр

PACS numbers: 87.10. – e, 87.16.Nn, 87.19.L –

DOI: 10.3367/UFNr.0186.201602b.0125

## Содержание

## 1. Введение (125).

1.1. Общие сведения о мозге человека. 1.2. Молекулярные моторы на службе нейрона. 1.3. Кратко об энергетике нейрона и мозга. 1.4. Общая схема транспорта внутри нейрона (на примере нейрона, осуществляющего нервно-мышечную передачу с помощью нейромедиатора ацетилхолина). 1.5. Молекулярные моторы: кинезин, миозин V и динеин.

## 2. Как работает кинезин (129).

2.1. Функциональная схема кинезина. 2.2. Оценка энергии, необходимой для преодоления стока сопротивления при продвижении груза. 2.3. Математическая модель шагания кинезина. 2.4. Сравнение решений модели с данными экспериментов.

## 3. Шагание миозина V по активным филаментам (133).

3.1. Функциональная схема миозина V. 3.2. Исходные оценки параметров и формулировка модели шагания миозина V. 3.3. Результаты моделирования шагания миозина V и сравнение с экспериментом.

## 4. Динеин (135).

4.1. Функциональная схема динеина. 4.2. Эксперименты с шагающим динеином. 4.3. Простейшая математическая модель динеина с попеременным шагом.

## 5. Альтернативные модели молекулярных моторов (138).

5.1. Модель динеина и метод Монте-Карло. 5.2. Динеин с подпорками ("костылями"). 5.3. Уравнения Рэлея для молекулярных моторов на примере кинезина.

## 6. Дискуссия. Нерешённые вопросы (141).

6.1. Микротрубочки — основа транспортной сети нейрона. 6.2. Проблемы энергетике нейрона. 6.3. Роль шумов в работе молекулярных моторов. 6.4. Уточнение параметров, определяющих связь двух двигателей молекулярных моторов. 6.5. О коллективной динамике молекулярных моторов.

## 7. Заключение (144).

7.1. О единстве принципов построения молекулярных моторов. 7.2. Проблемы энергетике нейрона и мозга в целом.

## Приложение. Список сокращений (144).

## Список литературы (145).

*Можно ли сказать: дайте мне материю, и я покажу вам, как можно создать гусеницу? Не споткнёмся ли мы здесь с первого шага, поскольку неизвестны истинные внутренние свойства объекта и поскольку заключающееся в нём многообразие столь сложно? Поэтому пусть не покажется странным, если я позволю себе сказать, что легче понять образование всех небесных тел и причину их движений, короче говоря, происхождение всего современного устройства мироздания, чем точно выяснить на основании одной только механики возникновение одной только былинки или гусеницы.*

"Всеобщая естественная история и теория неба" И. Кант

Ю.М. Романовский. Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, физический факультет, Ленинские горы 1, стр. 2, 119991 Москва, Российская Федерация  
E-mail: yuromanovsky@yandex.ru

В.П. Трифоненков. Национальный исследовательский ядерный университет "МИФИ",  
Каширское шоссе 31, 115409 Москва, Российская Федерация

Статья поступила 12 октября 2015 г.,  
после доработки 11 ноября 2015 г.

## 1. Введение

Процессы эволюции Вселенной в последние десятилетия являются первостепенным предметом внимания астрофизики, вооружённой ныне не только постоянно совершенствующимися способами наблюдения, но и развитой

теорией с математическими моделями. То же можно сказать и об изучении человеческого мозга. Сложность и необычайные возможности мозга позволяют создать модели самой Вселенной. В этом смысле человеческий мозг является вершиной организации материи. И, безусловно, Иммануил Кант прав — одной только механики совершенно недостаточно для постижения устройства и функций, а тем более нервной системы, животных организмов.

### 1.1. Общие сведения о мозге человека

Мозг человека насчитывает до 100 млрд нейронов. Таково же по порядку величины число клеток *глии*, расположенных между нейронами и отделяющих кровеносные сосуды от нейронов. Заметим, что число клеток глии у человека с годами возрастает и может увеличиться в несколько раз. Клетки глии участвуют в снабжении нейронов глюкозой и промежуточными продуктами метаболизма, регулируют концентрации ионов во внеклеточном пространстве и уровень локального кровотока. Клетки глии могут координировать работу синапсов не связанных между собой напрямую нейронов.

Можно сказать, что структуры мозга (кора больших полушарий, мозжечок, продолговатый мозг и др.) представляют собой высокоорганизованные колонии нейронов, которые "общаются" между собой. Внутри колоний нейроны также "общаются" между собой, а посредством разветвлённой сети аксонов они связаны с органами чувств, мышечными клетками и пр.

Отметим, что глия, скорее всего, играет важную роль и в информационных процессах всего мозга. Волны возбуждения, распространяющиеся в глии, нельзя отнести ни к одному классу волн, поскольку они, в зависимости от частоты сердечных сокращений и импульсов возбуждения нейронов, проявляют различные свойства, т.е. при столкновении могут аннигилировать, интерферировать и проходить друг сквозь друга.

В целом, процесс мышления определяется как процессами в глии, так и в нервных сетях мозга (см. материалы V Съезда биофизиков России 2015 г., и в частности доклад [1]). Описание этих сложнейших процессов выходит за рамки данного обзора, в котором мы сосредоточимся на более простой задаче, сформулированной в его названии. На V Съезде биофизиков тематика молекулярных моторов (ММ)<sup>1</sup> также была широко представлена.

Размеры нейронов колеблются от 5 до 120 мкм и составляют в среднем 10–30 мкм. Самыми большими нервными клетками человеческого тела являются мотонейроны спинного мозга и гигантские пирамиды Беца коры больших полушарий. И те и другие клетки являются по своей природе двигательными, и их разветвлённость обусловлена необходимостью принять на себя огромное количество аксонов и дендритов от других нейронов. В коре головного мозга на один нейрон приходится в среднем около 10000 синапсов.

Нейроны взаимодействуют между собой и с клетками-мишенями посредством нейромедиаторов и условно делятся на два класса: тормозные и инициирующие. Нейроны контактируют друг с другом посредством синапсов — окончаний аксонов одного нейрона на дендритах, аксонах или теле клетки другого нейрона. При этом

возбуждённый нейрон "выплёскивает" нейромедиатор в синаптическую щель и воздействует на рецепторы, расположенные в мембране "атакуемого" нейрона. Каждый нейрон выделяет в синаптическую щель медиаторы своего типа, действие которых определяется рецепторами — каналами на втором нейроне. Среди нейромедиаторов наиболее распространёнными являются тормозной нейромедиатор —  $\gamma$ -аминомасляная кислота (ГАМК) — и возбуждающий, или инициирующий, нейромедиатор — глутаминовая кислота (глутамат).

### 1.2. Молекулярные моторы на службе нейрона

Цель настоящего обзора, который является продолжением обзора [2], посвящённого наноразмерному мотору-генератору  $F_0F_1$ -АТФазе, — описать стохастическую динамику ММ, осуществляющих транспорт внутри нейронов: кинезина, миозина V и динеина. Именно эти ММ обеспечивают, вместе с молекулярными "ножницами" — ацетилхолинэстеразой (АХЭ), кругооборот нейромедиаторов и молекул-отходов при синаптической связи как между разными нейронами, так и между нейронами и другими клетками-мишенями.

Сейчас хорошо развита концепция "белок-машина" (см., например, [3, 4]). Даже когда ещё не было известно устройство вращающихся моторов-генераторов АТФ-синтазы и шагающих ММ, авторы концепции понимали, что каждый цикл в работе ферментов связан с внутренними движениями отдельных молекулярных групп, которые не только вызывают изменения конфигурации электрических полей в "карманах" активных центров (АЦ), но и запасают потенциальную энергию в субглобулах, образующих ферменты.

Первооткрыватели ММ были удостоены Нобелевской премии 1997 г. по химии<sup>2</sup>, половина которой была присуждена Полу Бойеру (США) и Джону Уокеру (Великобритания) за выяснение ферментативного механизма синтеза АТФ (строения и механизма действия АТФ-синтазы), а другая половина — Йенсену Скоу (Дания) за открытие и исследование фермента натрий-калиевой аденозинтрифосфатазы ( $Na^+K^+$ -АТФазы).

В работах [2, 5] подробно описан вращающийся мотор  $F_0F_1$ -АТФаза. Что касается  $Na^+K^+$ -АТФазы — молекулярного насоса, в частности, обеспечивающего поддержание мембранных потенциалов, и не только в нейронах, то его функциональная схема хорошо разработана, но построение математических моделей ещё не доведено до конца.

Главные идеи и принципы работы АТФаз заложены и в моделях шагающих ММ: кинезина, миозина V и динеина. Важно отметить, что актомиозиновые взаимодействия были хорошо изучены в саркомерах мышечных клеток (см., например, [6]), а динеиновые двигатели — в комплексах, обеспечивающих подвижность жгутиков [7]. Изучение же шагающих ММ началось сравнительно недавно. Так, кинезин был открыт Рональдом Вэйлом (Ronald D. Vale) из Калифорнийского университета в Сан-Франциско (США) в 1984 г. [8, 9].

Движение ММ происходит вдоль направляющих — тубулиновых микротрубочек (МТ) — от ядра клетки к синаптическим окончаниям, а в самих синаптических окончаниях по сети актиновых филаментов (АФ) ходит переносчик — миозин V.

<sup>1</sup> Список используемых в настоящем обзоре сокращений см. приложение (с. 144).

<sup>2</sup> [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/1997/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1997/)

Прежде чем говорить о том, как устроены кинезин, динеин и миозин V и как они функционируют, скажем о грузах, которые они перемещают. Это, прежде всего, везикулы, или пузырьки с молекулами нейромедиаторов. Везикулы с нейромедиаторами непрерывно доставляются к синапсам, где прикрепляются вблизи мембраны синаптического окончания. При возбуждении мембраны нервным импульсом содержимое везикулы выплёскивается в синаптическую щель. Нейромедиатор, например ацетилхолин, достигает расположенных на клетке-мишени рецепторов, которые стимулируют генерацию нервного импульса в этой клетке (или, например, принуждают к высвобождению ионов  $\text{Ca}^{2+}$  из хранилищ в мышечных клетках). Это один из важнейших типов взаимодействия нейронов<sup>3</sup>.

В мембране ацетилхолинового нейрона находятся также специальные ферменты, а точнее, молекулярные ножницы. Они разрезают на части молекулы отработавшего нейромедиатора, эти "осколки" попадают снова в синапсы, запаковываются в везикулы и доставляются по МТ в обратном направлении к ядру для восстановления [10, 11].

Кроме нейромедиаторов, шагающие моторчики доставляют от ядра к периферии митохондрии, в мембранах которых работают другие замечательные электрические моторы-генераторы —  $\text{F}_0\text{F}_1$ -АТФазы, за счёт мембранных потенциалов ( $\sim 220$  мВ) вырабатывающие при своём вращении молекулы АТФ [2]. (Сами же мембранные потенциалы генерируются, в конечном итоге, за счёт процессов окисления глюкозы.) АТФ служит источником энергии для работы кинезина и других переносчиков, для роста МТ, для удлинения дендритов, для переноса ионов  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$  через мембраны и процесса генерации потенциалов на мембране, необходимого для жизнедеятельности нейронов и образования новых связей в мозге.

За последнее десятилетие появились сотни работ, посвящённых экспериментам с ММ. Основными физическими инструментами и методиками являются рентгеноскопия их кристаллов, криоэлектронная микроскопия, метод лазерных пинцетов и всевозможные методы получения видеофильмов с применением светящихся точек (Q-DOT). Кроме ссылок на конкретные работы и обзоры, приведём здесь адреса сайтов наиболее известных лабораторий, в которых уже много лет проводятся как экспериментальные, так и теоретические исследования в этой области: [12–16].

Прежде чем перейти к рассмотрению стохастической динамики внутринейронного транспорта, остановимся кратко на оценках энергетики нейрона и мозга.

### 1.3. Кратко об энергетике нейрона и мозга

Напомним, что мембрана нейрона поляризована — внутри поддерживается избыток ионов  $\text{K}^+$ , а снаружи — ионов  $\text{Na}^+$ . Потенциал покоя на мембране равен  $-70$  мВ. При появлении стимула (электрического потенциала, превышающего порог) через мембрану протекают ионные токи и возникает стереотипное изменение трансмембранного потенциала — так называемый потенциал действия с амплитудой  $\sim 100$  мВ длитель-

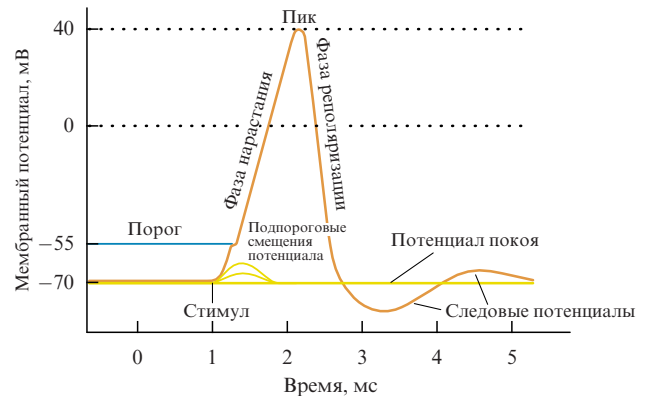


Рис. 1. (В цвете онлайн.) Схема потенциала действия.

ностью  $\sim 2$  мс. Примерный вид развёртки нервного импульса во времени представлен на рис. 1. Математически этот процесс описывается уравнениями Ходжкина–Хаксли или их приближённым аналогом — уравнениями ФитцХью–Нагумо (см., например, [17, 18]). Заметим, что активный перенос ионов через мембрану осуществляется молекулярным насосом, работающим при участии АТФ ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазой).

И другие ММ, обслуживающие нейроны, также обеспечиваются энергией за счёт взаимодействия с АТФ.

Всего в организме человека в норме синтезируется и расходуется в среднем  $\sim 10^{26}$  молекул (или около 50 кг) АТФ в сутки (что соответствует 2500 кДж энергии), т.е.  $10^{21}$  молекул АТФ в секунду. Из них нейрон в среднем потребляет порядка  $10^9$ – $10^{10}$  молекул АТФ за 1 с. Важно, что основная часть энергии АТФ на мембранах нейронов идёт на работу ММ —  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы (насоса, или помпы), математическую модель которого мы в настоящем обзоре не рассматриваем.

Ниже приведены новые усреднённые данные по потреблению энергии нейроном [19]. Прежде всего отметим, что нейроны мозга человека генерируют в среднем 10 импульсов действия в секунду. Распределение энергии между клеточными процессами в коре головного мозга таково, что потенциалы покоя составляют  $\sim 20\%$  от общего объёма потребления энергии, потенциалы действия —  $21\%$  и синаптические процессы —  $59\%$  (включая постсинаптические рецепторы ( $50\%$ ), рециркуляцию нейромедиаторов (нейротрансмиттеров) ( $4\%$ ), пресинаптический приток  $\text{Ca}^{2+}$  и циркуляцию везикул ( $5\%$ )). Таким образом, на все ММ, обеспечивающие внутринейронный транспорт, тратится порядка  $5$ – $10\%$  от общего объёма потребляемой энергии.

Заметим, что различные отделы мозга по-разному используют суммарную энергию. В частности, нейроны мозжечка тратят  $54\%$  энергии на поддержание потенциалов покоя,  $22\%$  — на постсинаптические рецепторы, тогда как на генерацию потенциалов действия — только  $17\%$ .

За последние десятилетия были разработаны новые экспериментальные методы, позволяющие определить потребление глюкозы различными структурами мозга. Это, прежде всего, метод радиоактивных меток [20]. В организм крысы вводилась глюкоза, в состав которой вместо  $^{12}\text{C}$  был введён  $^{14}\text{C}$ . Через час крыса мгновенно замораживалась и в срезах мозга определялось количество  $^{14}\text{C}$ . Удалось определить, что мозг потребляет  $30\%$

<sup>3</sup> Нейромедиаторы накапливаются в везикулах за счёт сопряжённой работы мотора ( $\text{H}^+$ -насоса, накачивающего в везикулы протоны) и обменника, обменивающего протоны на нужную молекулу медиатора.

глюкозы. Примерно к таким же выводам пришли и при анализе потребления кислорода органами человека [21]. Уточнённые данные для мозга человека представлены в [19].

#### 1.4. Общая схема транспорта внутри нейрона (на примере нейрона, осуществляющего нервно-мышечную передачу с помощью нейромедиатора ацетилхолина)

На рисунке 2 приведена общая схема нейрона с длинным аксоном, достигающим мышечных волокон. (Подробное описание такого нейрона см., например, в [10].)

На рисунке 3а представлена схема синаптического окончания. Условно показаны МТ и сеть актиновых филаментов (АФ). "Контейнеры", доставляемые по МТ кинезинами, затем перегружаются на "головы" миозина V. В качестве примеров взяты грузы — везикулы, содержащие молекулы нейромедиатора ацетилхолина (АХ, показаны гантельками) и его "осколка" холина (показаны кружочками). Контейнеры (синаптические пузырьки-везикулы) при электрическом возбуждении мембраны выплёскивают в синаптическую щель молекулы АХ, которые реагируют с рецепторами в мембране клетки-мишени и стимулируют генерацию ею импульса.

После этого ни в коем случае нельзя оставлять нейромедиатор в синаптической щели. Иначе, когда придёт следующий импульс (характерная частота прихода импульсов на мембране порядка 10 Гц), выплеснется новая порция нейромедиатора — а рецепторы не сработают, поскольку в синаптической щели его уже много. Однако существует гидролитический фермент — "молекулярные ножницы" АХЭ. Они быстро разрезают АХ пополам, образуются осколки — ацетат (А) и холин (Х), холин снова заключается в контейнеры, которые с помощью ММ — динеинов доставляются к ядру на

переработку. На рисунке 3б показана схема работы АХЭ. Заметим, что другой осколок — ацетат — всегда находится в достаточном количестве в нейроплазме [22].

В результате диффузии и под действием электростатического поля, создаваемого молекулой АХЭ, АХ проникает в "горло" активного центра (АЦ) и прилипает к аминокислотным остаткам серина (Ser) и гистидина (His). Ион кислорода O при тепловых колебаниях атакует химическую связь (на рис. 3б её пересекает тонкая линия), разрушает её, и происходит реакция:  $AX \rightarrow A + X$ . Продукты снова запаковываются в везикулы и т.д. Заметим, что действие нервно-паралитических отравляющих веществ сводится к ингибированию АХЭ, нервная система блокируется собственным "наркотиком" и организм погибает. В АЦ ММ всегда присутствуют группы, которые играют роль молекулярных ножниц. Именно благодаря их работе молекула АТФ распадается на АДФ и фосфат ( $P^-$ ), эти осколки покидают АЦ и т.д. Заметим, что модель молекулярных ножниц исследуется с применением методов молекулярной динамики и квантовой механики (см. [23–25]).

#### 1.5. Молекулярные моторы: кинезин, миозин V и динеин

В подписях к рис. 4, на котором представлены "образы" ММ, приведены расстояния между АЦ на МТ или АФ, которые и определяют "шаг" кинезина, динеина и миозина V. Ниже в соответствующих разделах показано, что регулярное попеременное "шагание" этих моторов не обязательно. Время же между шагами определяется, прежде всего, локальной концентрацией АТФ в нейроплазме, временем гидролиза АТФ в АЦ и временем выхода продуктов реакции из кармана АЦ. Естественно, что для выполнения одного шага в любом случае требуется одна молекула АТФ.

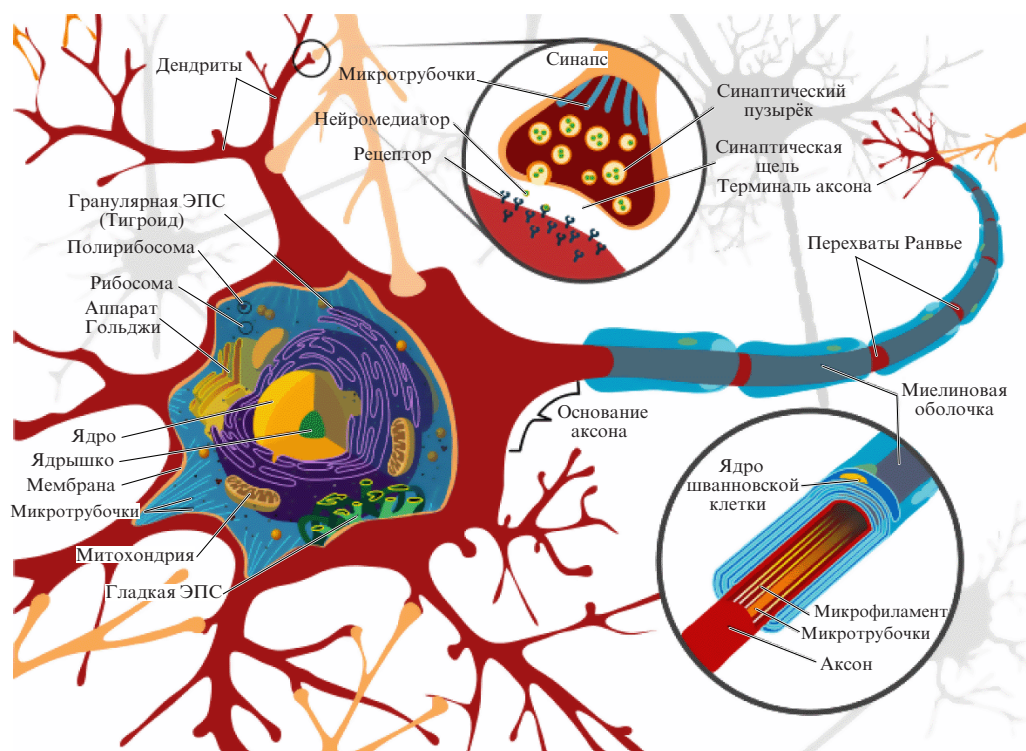
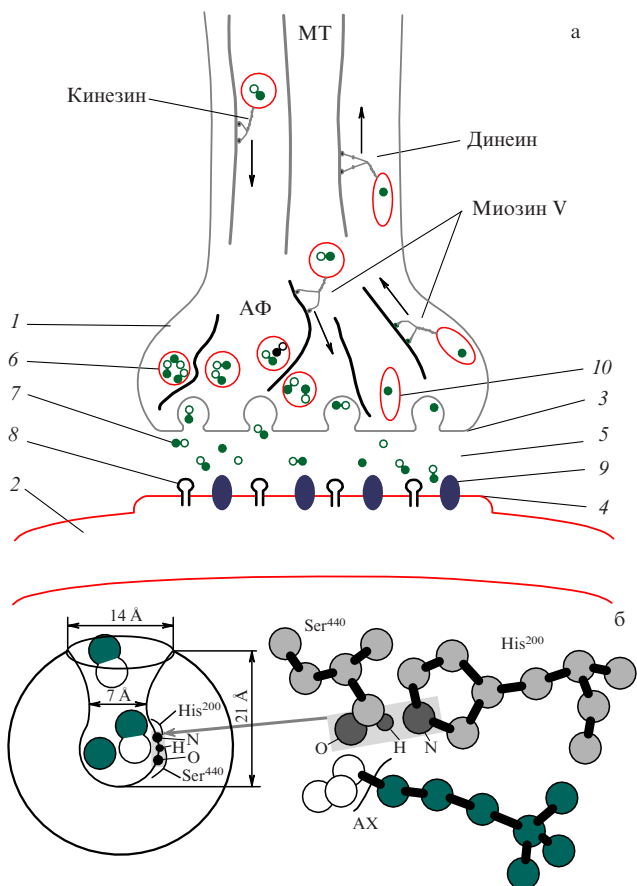
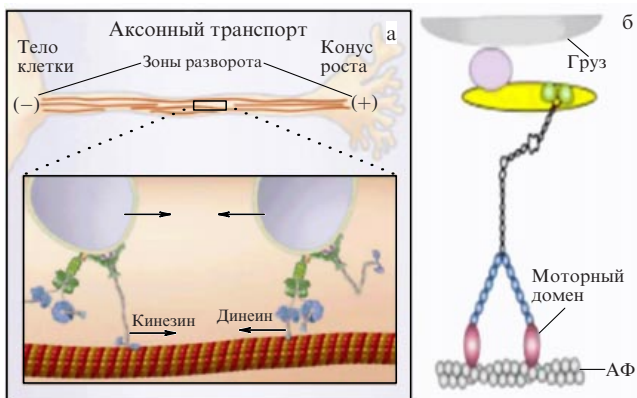


Рис. 2. (В цвете онлайн.) Схема строения нейрона. (Из Википедии [Mariana Ruiz Villarreal].) ЭПС — эндоплазматическая сеть.



**Рис. 3.** (В цвете онлайн.) (а) Схема передачи нервного импульса в химическом синапсе: 1 — окончание пресинаптического нейрона, 2 — постсинаптический нейрон или клетка-мишень, 3 — пресинаптическая мембрана, 4 — постсинаптическая мембрана, 5 — синаптическая щель, 6 — пузырьки, содержащие нейромедиатор (ацетилхолин), 7 — высвобождаемый нейромедиатор, 8 — АХ-рецепторы, 9 — фермент ацетилхолинэстераза (АХЭ), 10 — пузырьки, содержащие холин (Х). (б) Схема АХЭ: гантелеобразные молекулы АХ и дискообразные молекулы ацетила (А) и холина в "горле" активного центра, связанный с каталитическим центром АХЭ. Тонкая линия пересекает разрываемую химическую связь.



**Рис. 4.** (В цвете онлайн.) Молекулярные моторы. (а) Прямой (от ядра клетки) и обратный транспорт по МТ. Прямой осуществляется кинезином, обратный — динеином. (Из обзора [26].) Диаметр микротрубочки ~ 25 нм. Расстояние между активными центрами на микротрубочке ~ 16 нм. (б) Миозин V с грузом на активном филamente. Диаметр актинового филамента ~ 7 нм. Расстояние между "головками", или моторными доменами, миозина V ~ 36 нм (Из работы [27].)

В разделах 2.3, 3.2 и 4.3 рассмотрены соответственно кластерные математические модели кинезина, миозина V и динеина, работающих при наличии случайных воздействий. Именно при построении математических моделей вырисовываются общие принципы, лежащие в основе действия этих ММ.

Построение кластерной модели ММ начинается с выявления его пространственного строения на основании методов рентгеноструктурного анализа. При этом анализируется его структура в различных фиксированных функциональных состояниях. Помимо рентгенограмм в последние годы широко применяются методы электронной флуоресцентной микроскопии. Для коррективки рентгенограмм используются методы молекулярной динамики. В настоящее время Protein Data Bank (PDB, банк данных пространственных структур белков) содержит информацию о сотнях белковых структур. В УФН были представлены разнообразные примеры структур замечательного ММ — F<sub>0</sub>F<sub>1</sub>-АТФазы [2]. Так, в этом моторе выявлены комплексы F<sub>0</sub> и F<sub>1</sub>. В свою очередь, F<sub>1</sub> состоит из 9 белковых субглобул. По аналогичной схеме в разделах 2.1, 3.1 и 4.1 представлены структуры ММ: кинезина, миозина V и динеина соответственно.

## 2. Как работает кинезин

### 2.1. Функциональная схема кинезина

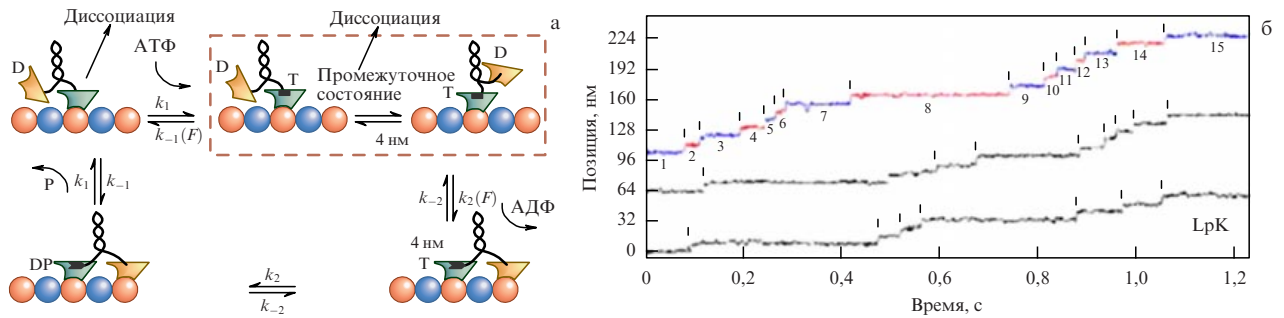
Молекула кинезина представляет собой димер, образованный двумя одинаковыми полипептидными цепями. На одной стороне каждой цепи образуется шаровидная "голова" кинезина (ГК) размером 7,5 × 4,5 × 4,5 нм в сочетании с длинным "хвостом". "Хвосты" двух мономерных цепей сплетены вместе и опираются в разных направлениях на ГК, образуя вилку, которая взаимодействует с тубулиновой МТ, вдоль которой движется кинезин. Один шаг кинезина приводит к его смещению на расстояние около 8 нм, что в точности соответствует размеру двух мономерных глобул тубулина, из которых построены МТ. Кинезин обычно за одну секунду совершает 100 шагов (800 нм) до полного отрыва от МТ. Общая схема "шагания" кинезина и пример развёртки шагов по времени представлены на рис. 5.

Две ГК связаны между собой соединяющими "шеями" и образуют "стебель", к которому может прикрепляться груз. Жёсткое связывание ГК с МТ происходит, когда АЦ ГК пуст. При вхождении молекулы АТФ в АЦ в передней ГК развивается момент, который приводит к перебросу задней ГК вперёд на 8 нм. Затем молекула АТФ в результате гидролиза разваливается в АЦ (АТФ → АДФ + P<sup>-</sup>), P покидает АЦ и процесс повторяется.

Заметим, что на МТ имеется 11 независимых путей, по которым могут параллельно передвигаться молекулы кинезина с грузом, преодолевая при этом стоксово сопротивление (рис. 4а).

Известно строение многих кинезинов. Например, в организме мыши насчитывается до 40 типов молекул кинезина. В открытом доступе находится несколько мультфильмов, иллюстрирующих движение кинезина вдоль МТ (см. сайты [12, 13]).

На рисунке 6 представлено строение ГК и поперечный разрез МТ, а также приведена современная схема собы-



**Рис. 5.** (В цвете онлайн.) (а) Схема "шагания" кинезина [28] (механохимический цикл кинезина). Обозначения внутри активного центра: Т — АТФ, D — АДФ, P — фосфат. (б) Запись с высоким разрешением движения кинезина LpKbr из аксона кальмара [29]. Вертикальные линии показывают шаги кинезина. Соответствующие интервалы ожидания пронумерованы.

тий в ГК при её взаимодействии с МТ и молекулами АТФ и АДФ, приводящих к возникновению момента сил, продвигающего "стебель" с грузом. Эта схема напоминает качели.

Качели передают усилие на рычаг, который продвигает груз, закреплённый на "шее", вдоль МТ по направлению к её +-концу. Важно, что качели прикреплены к МТ. После развала АТФ и при дёргании задней головки кинезина передней головкой этот контакт разрывается. Головка отскакивает, протаскивается вперёд вместе с грузом и затем, находясь в диффузионном движении, прикрепляется впереди работающей головки в следующей потенциальной яме на МТ.

На рисунке 7, поясняющем предыдущие рисунки, схематически показано "шагание" кинезина по МТ. Угол  $\alpha$ , описывающий положение "шей" (см. рис. 6), меняется на  $180^\circ$ , он пропорционален углу наклона элемента CNB на рис. 7 или углу  $\beta$  на рис. 6.

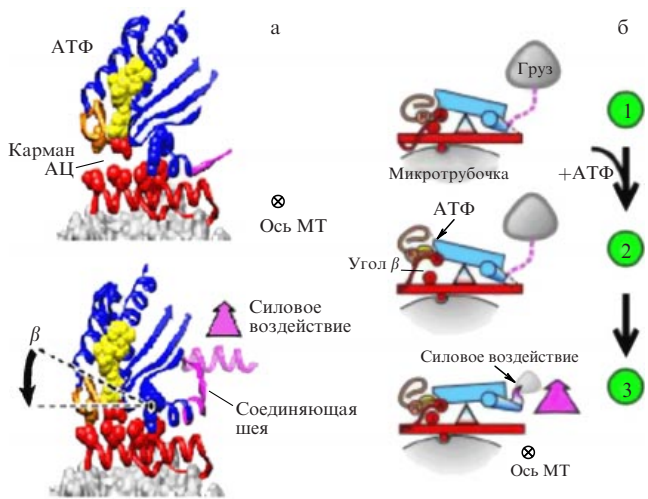
**2.2. Оценка энергии, необходимой для преодоления стоковского сопротивления при продвижении груза**

Будем считать, что с момента открытия угла  $\beta_2$  и выдёргивания ГК2 из потенциальной ямы в течение дальнейшего проворота "шей" с грузом вплоть до прикреп-

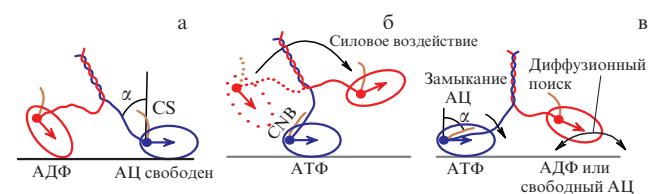
ления ГК2 впереди ГК1 действующий момент при закрывании  $\beta_1$  всё тот же, но коэффициенты трения (сопротивления) разные. Далее мы будем учитывать то обстоятельство, что момент, развиваемый при сорбции АТФ и закрытии угла  $\beta$ , примерно в два раза больше момента, изменяющего угол  $\alpha$  и продвигающего груз. Ведь силовой момент закрытия  $\beta_1$  должен ещё вызвать открытие  $\beta_2$  в ГК2 и выдёргивание её из потенциальной ямы МТ.

Из эксперимента известно, что только половину энергии АТФ кинезин тратит на продвижение груза. Остальная энергия тратится на выдёргивание задней ГК (второго "башмака"), перетаскивание "башмака" вперёд и т.д. Поэтому мы выбираем соответствующие оценки для моментов. Итак, мы считаем, что момент  $M(\beta)$  равен моменту  $M(\alpha)$  плюс момент выдёргивания, а сравнительно небольшой момент силы Стокса, действующий на перетаскиваемый задний "башмак", суммируется с моментом, преодолевающим силу Стокса груза.

Сделаем соответствующие оценки. При гидролизе  $ATP \rightarrow ADP + P^-$  освобождается около  $40 \text{ кДж моль}^{-1}$  энергии, или на одну молекулу АТФ  $\sim 15 k_B T$ , где  $k_B$  — постоянная Больцмана,  $T$  — температура. При протаскивании груза ведущей ГК на  $8 \text{ нм}$  при силе  $5 \text{ пН}$  совершается работа  $4 \times 10^{-20} \text{ Дж}$  ( $24 \text{ кДж моль}^{-1} \sim 20 k_B T$ ). Значит, для "полезного шага" расходуется лишь половина энергии АТФ. Куда тратится вторая половина?



**Рис. 6.** (В цвете онлайн.) (а) Молекулярная структура головки кинезина. (б) Схема событий в головке кинезина при взаимодействии с микротрубочкой. (Из работы [30].) Стрелками показано изменение угла  $\beta$ . Знак "x" показывает направление продвижения вперёд вдоль МТ. Угол  $\beta$  (наклон) характеризует раскрытие АЦ и меняется от  $\sim 30^\circ$  до  $0^\circ$  при сорбции АТФ в кармане АЦ.



**Рис. 7.** (В цвете онлайн.) Схема шагания кинезина по микротрубочке. (а) Освобождение  $P^-$  в задней головке приводит либо к её диссоциации, либо, может быть, к ослаблению связывания с микротрубочкой. (б) АТФ связывается с ведущей головкой и обеспечивает рабочий ход через формирование CNB, способствуя при этом отрыванию задней головки кинезина от микротрубочки и двигая её вперёд. CNB — структурный элемент, соответствующий плечу "качелей". (в) Оторванная задняя головка движется вместе с грузом и диффузионно ищет на микротрубочке свой сайт связывания, затем в слабо связанном или подвижном состоянии "ждёт", пока АДФ выйдет из активного центра. Таким образом, угол  $\alpha$  меняется в пределах от  $-90^\circ$  (состояние, близкое к изображённому на рис. а) до  $+90^\circ$  (рис. в). Теперь АЦ готов принять АТФ, и начинается новый цикл. (Из работы [31].)

1. Потери на перетаскивание задней ГК. Будем считать, что груз имеет радиус 0,1 мкм, ГК имеет характерный "радиус" 3 нм =  $3 \times 10^{-3}$  мкм. Значит, её радиус на два порядка меньше, чем радиус груза. Поэтому работа по перетаскиванию задней, отделившейся от МТ, ГК много меньше работы по перетаскиванию груза. По всей видимости, почти все дополнительные усилия передней ГК уходят на отрыв задней головки от МТ.

2. Оценим время нарастания ступени одного шага кинезина (или перетаскивания груза на расстояние  $L = 8$  нм). Пусть радиус груза  $r = 0,1$  мкм. По формуле Стокса

$$F = 6\pi r V \eta, \quad (1)$$

где  $F$  — сила трения,  $F \sim 6$  пН,  $\eta$  — коэффициент вязкости нейроплазмы,  $\eta = 20 \times 10^{-3}$  Н с м<sup>-2</sup> (протоплазма имеет вязкость, в 20 раз большую, чем вода),  $V$  — скорость продвижения груза, время шага  $\tau^*$  получаем из равенства  $F\tau^* = 6\pi r \eta L$ . Таким образом,  $\tau^* \sim 50 \times 10^{-6}$  с. Если  $r$  больше, то и  $\tau^*$  больше, и наоборот, если  $r = 0,01$  мкм, то  $\tau^*$  меньше:  $\tau^* = 5 \times 10^{-6}$  с. Если "плато", или ширина ступени, 1 мс, то время нарастания ступени составляет 0,05 от её длительности.

3. Теперь оценим значение размерного параметра  $\zeta$ , учитывающего вязкое сопротивление среды и геометрические характеристики рассматриваемой системы, используя сделанную выше оценку для времени уменьшения угла  $\beta$  от  $30^\circ$  до  $0^\circ$ . Мы считаем, что для момента, который продвигает груз, плечо силы, или "шея", равно  $L/2 = 4$  нм. Поэтому

$$\zeta d\alpha = F \frac{L}{2} dt. \quad (2)$$

Если  $\beta$  уменьшился на  $\pi/6$ , то  $\alpha$  увеличивается на  $\pi$  и  $\zeta\pi = F\tau^*(L/2)$ . Отсюда и оцениваем размерную величину  $\zeta = FL\tau^*/(2\pi)$ .

### 2.3. Математическая модель шагания кинезина

Мы строим систему динамических уравнений для взаимодействия двух ГК по аналогии с системой, описывающей вращение ротора в молекулярном моторе F<sub>1</sub>-АТФазы. Ротор вращается под действием моментов, которые по очереди создаются тремя идентичными  $\beta$ -субглобулами при сорбции в их АЦ молекул АТФ [2, 32–35]. Связь между тремя  $\beta$ -субглобулами создаётся через ротор. Моменты в ГК и их упругие деформации создаются также по очереди при сорбции в их АЦ молекул АТФ. Силовая связь между ГК создаётся через соединяющие их шейки, и при этом возникает (через стембель) момент, продвигающий груз вдоль МТ (см. рис. 7). Система уравнений, описывающая шаг кинезина (угол  $\beta_1$  закрывается, угол  $\beta_2$  открывается), выглядит следующим образом:

$$\begin{aligned} \zeta \dot{\beta}_1 &= M(\beta_1) - \tau_1 + \varepsilon \dot{\beta}_2, \\ \mu \dot{\tau}_1 &= k\beta_1 - \tau_1, \\ \zeta \dot{\beta}_2 &= M(\beta_2) - \tau_2 - \varepsilon \dot{\beta}_1, \\ \mu \dot{\tau}_2 &= k\beta_2 - \tau_2. \end{aligned} \quad (3)$$

Здесь  $\beta_1(t)$  и  $\beta_2(t)$  — углы, описывающие закрытие карманов АЦ ГК при сорбции в них молекул АТФ,  $\tau_1(t)$

и  $\tau_2(t)$  — упругие напряжения, возникающие при деформации ГК.  $\tau_1(t)$  и  $\tau_2(t)$  запаздывают относительно упругих сил  $k\beta_1$  и  $k\beta_2$  из-за процессов гидролиза (распада) АТФ в АЦ.  $M(\beta_1)$  и  $M(\beta_2)$  — моменты, создающиеся в деформирующихся карманах АЦ при сорбции в них АТФ. Заметим, что углы  $\beta$  пропорциональны углам  $\alpha$  (см. рис. 7). Величина  $\zeta$  определяется стоковым сопротивлением при перемещении груза,  $\mu = \mu_1$  — время гидролиза АТФ при закрытии кармана АЦ,  $\mu = \mu_2$  — время выхода продуктов при открывании кармана АЦ. Для простоты считаем, что  $\mu_1 = \mu_2 = \mu$ ;  $k$  — упругость ГК,  $\varepsilon \ll \zeta$  — малый коэффициент, характеризующий силовую связь между двумя двигателями.

Соответствующая система уравнений в безразмерных переменных имеет вид:

$$\begin{aligned} \tilde{\zeta} \dot{\tilde{\beta}}_1 &= \tilde{M}(\tilde{\beta}_1) - \tilde{\tau}_1 + \tilde{\varepsilon} \dot{\tilde{\beta}}_2, \\ \dot{\tilde{\tau}}_1 &= \tilde{k} \tilde{\beta}_1 - \tilde{\tau}_1, \\ \tilde{\zeta} \dot{\tilde{\beta}}_2 &= \tilde{M}(\tilde{\beta}_2) - \tilde{\tau}_2 - \tilde{\varepsilon} \dot{\tilde{\beta}}_1, \\ \dot{\tilde{\tau}}_2 &= \tilde{k} \tilde{\beta}_2 - \tilde{\tau}_2, \end{aligned} \quad (4)$$

где взаимосвязь кинематических углов кинезина  $\beta_{1,2}$  и соответствующих им безразмерных фазовых переменных системы уравнений описывается формулой

$$\beta_i = \frac{\pi}{12} (\tilde{\beta}_i + 1), \quad i = 1, 2. \quad (5)$$

Момент, определяемый силами сорбции молекул АТФ или продуктами гидролиза АТФ и неорганического фосфата P<sup>-</sup> в АЦ ГК, задаётся формулой

$$\tilde{M}(\tilde{\beta}) = \tilde{\beta} - \frac{1}{n} \tilde{\beta}^n, \quad n = 3, 5, 7, \dots, \quad (6)$$

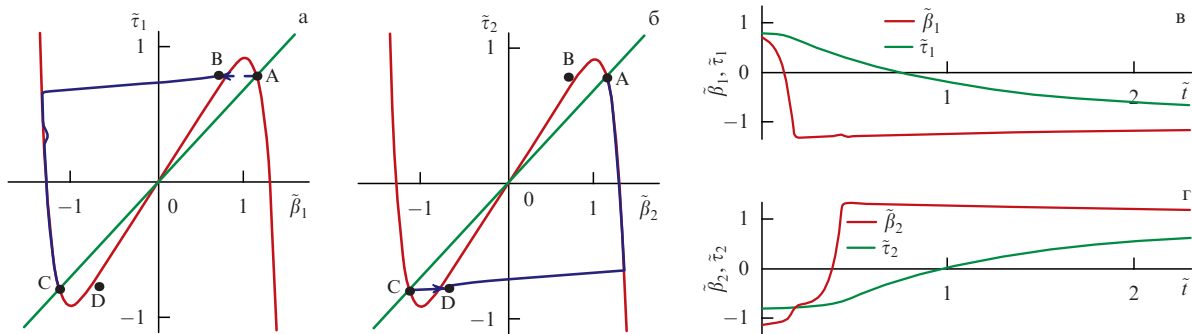
причём  $\tilde{M}(\tilde{\beta}) = M(\beta)/M_0$ , где  $M_0$  — максимальная величина момента сил (форма  $M(\beta)$  приближается к N-образной при больших  $n$ ). Другие безразмерные переменные определяются выражениями

$$\tilde{t} = \frac{t}{\mu}, \quad \tilde{\zeta} = \frac{\zeta}{M_0\mu}, \quad \tilde{\tau} = \frac{\tau}{M_0}, \quad \tilde{k} = \frac{k}{M_0}, \quad \tilde{\varepsilon} = \frac{\varepsilon}{M_0\mu}. \quad (7)$$

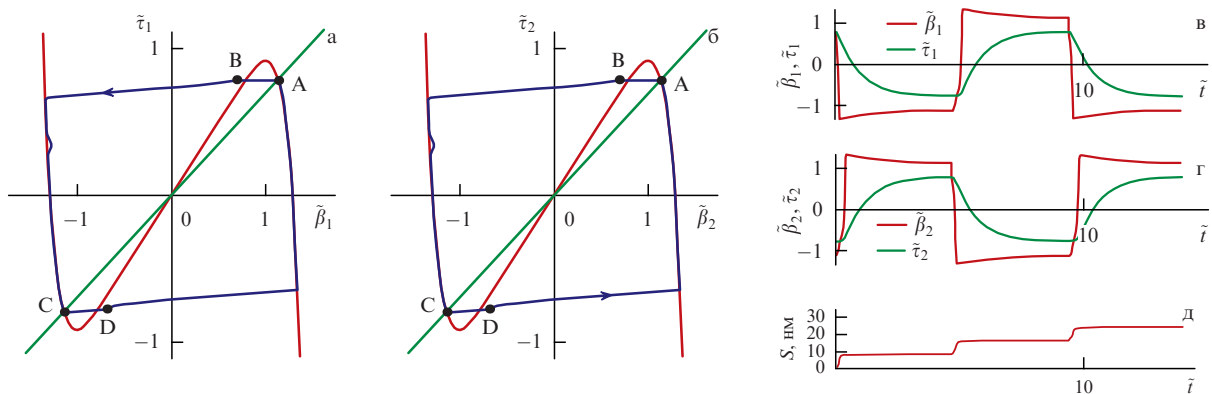
Возьмём для примера численные значения коэффициентов:  $\mu = 5$  мс,  $M_0 = 80$  пН нм,  $\zeta = 0,05$ ,  $\tilde{k} = 0,7$ ,  $\tilde{\varepsilon} = 0,015$ , близкие к модели F<sub>1</sub>-АТФазы [2, 32]. Пример решения системы (4) приводится на рис. 8 (см. [36]).

Для закрытия угла  $\beta_1$  необходимо, чтобы в АЦ сорбировалась молекула АТФ. Тогда возникают начальные условия в точке В и фазовая траектория идёт от В до С (рис. 8а). При открытии угла  $\beta_2$  нужно преодолеть порог (от С до D) (рис. 8б), чему может способствовать момент, передаваемый от передней ГК.

Переход из точки А в точку В на фазовой плоскости ГК1 (рис. 8а) соответствует приходу АТФ в АЦ первой (передней) ГК. Этот переход связан с некоторой задержкой, которая определяется концентрацией АТФ в среде. В случае избытка АТФ в среде задержки, связанные с ожиданием прихода АТФ в АЦ, становятся практически незаметными, и шагание кинезина по МТ при этом происходит периодически (рис. 9в, г). Соответствующие этому случаю фазовые плоскости представлены на рис. 9а, б.



**Рис. 8.** (В цвете онлайн.) Фазовые плоскости  $(\tilde{\beta}, \tilde{\tau})$  для передней (а) и задней (б) головок кинезина. Тёмные линии соответствуют фазовым траекториям, а светлые — изоклинам системы (4). (в, г) Графики зависимости углов и напряжений от времени, соответствующие одному шагу кинезина, показанному на фазовых плоскостях. Скачок в траектории  $\tilde{\beta}_2$  соответствует переходу от С до D, связанному с отделением ГК2 от МТ.



**Рис. 9.** (В цвете онлайн.) Траектории на фазовых плоскостях ГК1 (а) и ГК2 (б) в случае избытка АТФ в среде. Стрелками указано направление движения соответствующих фазовых точек вдоль траекторий. (в, г) Периодические (в противофазе) изменения углов  $\tilde{\beta}_1$  и  $\tilde{\beta}_2$ , а также внутренних напряжений  $\tilde{\tau}_1$  и  $\tilde{\tau}_2$ , соответствующие шагам кинезина в случае избытка АТФ в среде, изображённым на фазовых плоскостях. (д) Продвижение кинезина вдоль микротрубочки, соответствующее изменениям  $\tilde{\beta}_1$  и  $\tilde{\beta}_2$ . Пройденный путь вычисляется как сумма всех произошедших шагов по 8 нм.

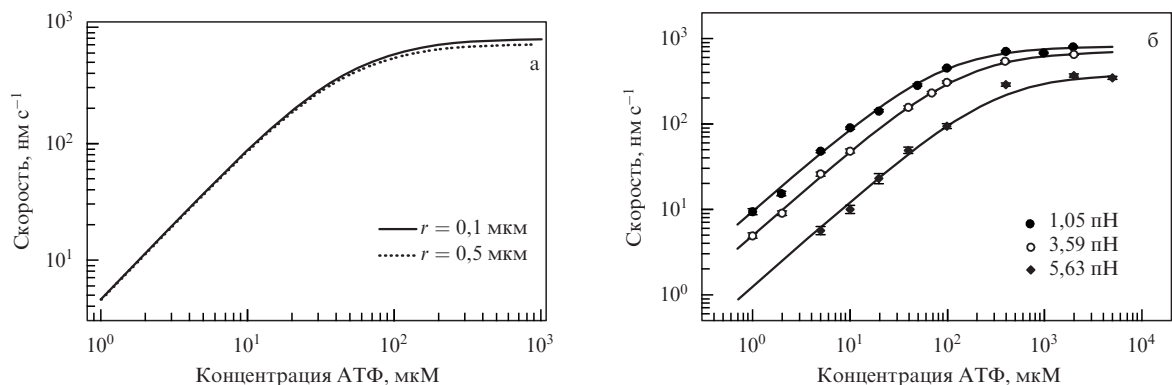
#### 2.4. Сравнение решений модели с данными экспериментов

На рисунке 10 приведены результаты расчёта скорости шагания кинезина, полученные при моделировании, и, для сравнения, экспериментальные значения скорости шагания кинезина по МТ.

Подчеркнём ещё раз, что переход А–В (рис. 9а) осуществляется лишь при сорбции АТФ в АЦ. Вероятность этого перехода зависит от концентрации АТФ в среде и

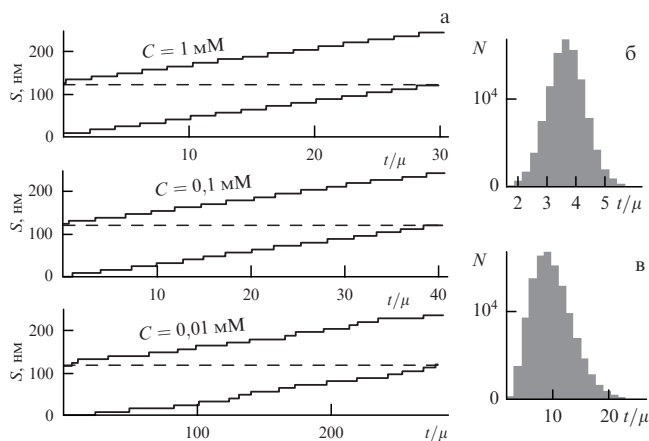
при моделировании оценивалась исходя из значений коэффициента диффузии АТФ в среде  $\sim 1,5 \times 10^{-10} \text{ м}^2 \text{ с}^{-1}$  и площади входного отверстия "кармана" АЦ  $\sim 2 \times 10^{-19} \text{ м}^2$ . На рисунке 11 представлены результаты моделирования шагов кинезина при разных концентрациях АТФ в среде.

В работе [38] экспериментально исследовалась зависимость скорости движения по микротрубочке кинезина с нагрузкой в виде бусинки из диоксида кремния (диаметр



**Рис. 10.** (а) Рассчитанные скорости шагания кинезина по микротрубочке при разных концентрациях АТФ ( $r$  — радиус переносимого груза). (б) Экспериментальные зависимости скорости от концентрации АТФ при разных действующих на груз силах [37].





**Рис. 11.** Данные моделирования: (а) развёртки шагания кинезина при разных концентрациях АТФ (задержки, связанные с приходом АТФ в активный центр кинезина, моделируются распределением Рэля и определяются концентрацией АТФ в среде); гистограммы длительности промежутков времени между шагами при концентрациях АТФ 0,1 мМ (б), 0,01 мМ (в). Параметры модели:  $n = 11$ ,  $k = 0,7$ ,  $\zeta_1 = \zeta_2 = 0,002$ ,  $\tilde{\epsilon} = \tilde{e}_2 = 0,0007$ ,  $\mu = 5$  мс.

0,5 мкм) от концентрации молекул АТФ. Движение бусинки контролировалось с помощью оптического пинцета с изменяемой силой [37]. Полученный нами результат качественно совпадает с экспериментальными данными, а именно, с увеличением концентрации АТФ скорость движения кинезина возрастает с тенденцией к насыщению. Однако наши расчёты относятся к реальному случаю движения кинезина с грузом *in vivo*, тогда как опыты в [38, 39] проводились *in vitro* при наличии постоянной силы, создаваемой лазерными пинцетами.

Окончим наш краткий анализ полученных решений следующей аналогией. "Шагание" кинезина с грузом по МТ подобно шаганию человека в акваланге по илистому дну водоёма. Человек держит в вытянутой руке груз — баллон с водой. Так как и груз, и человека в воде можно считать невесомыми, то всю работу человек совершает

против сил Стокса и на выдёргивание задней ноги из ила. В какой пропорции находятся энергии, затраченные на передвижение груза и на выдёргивание, точно не известно.

### 3. Шагание миозина V по актиновым филаментам

#### 3.1. Функциональная схема миозина V

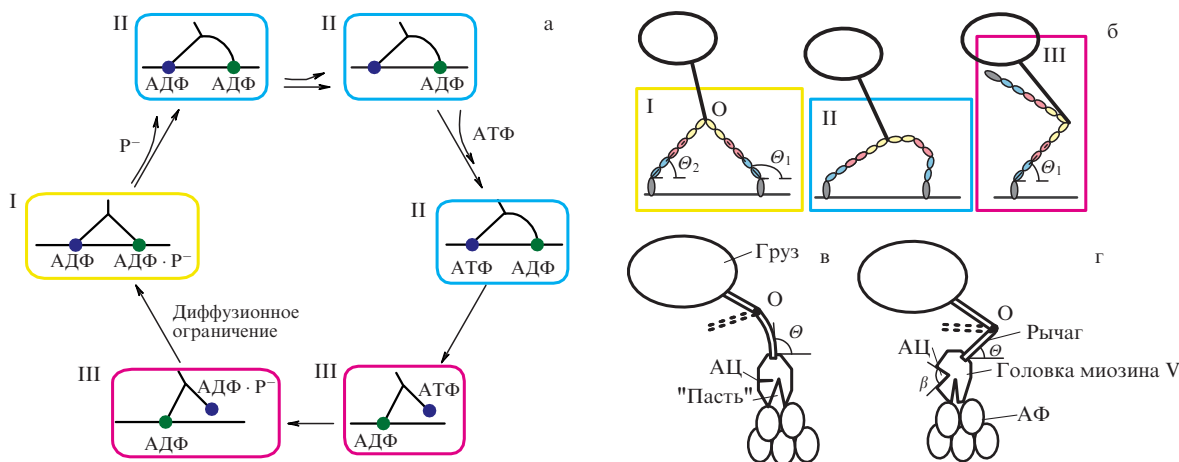
Миозиновые моторы давно привлекают внимание исследователей, так как они играют главенствующую роль в мышечной подвижности [6]. В саркомерах мышечных клеток они работают сообща, обеспечивая проскальзывание АФ относительно друг друга. Но вот уже 20 лет известен ММ, индивидуально шагающий по АФ, — миозин V. Именно он участвует в транспорте нейромедиаторов в синаптическом окончании. На рисунке 12 представлена схема шагания миозина V.

Ниже в качестве основных переменных мы будем принимать углы  $\theta_1$  и  $\theta_2$  (рис. 12б). При этом в первом приближении считаем, что  $\theta_1$  меняется в пределах от  $135^\circ$  до  $45^\circ$  (или от  $3\pi/4$  до  $\pi/4$ ).

Важно заметить, что шарнир O и груз (рис. 12б, в) движутся не в плоскостях рисунков, а так же, как и в случае кинезина, — по веерообразным поверхностям. Соответствующее движение совершает и оторвавшаяся от АФ задняя головка. При этом переход миозина V из состояния I в состояние III происходит с преодолением момента сил стокова сопротивления грузу, который по размерам превосходит головку на порядок. Таким образом, основное время шага при изменении  $\theta_1$  от  $135^\circ$  до  $45^\circ$  определяется стоковым сопротивлением, тогда как поиск нового контакта с АФ задней оторвавшейся головкой происходит в результате быстрой диффузии.

Ещё раз отметим, что при продвижении груза используется не только усилие рычага, но и момент упругих сил, порождаемый его деформацией (рис. 12б) [40].

При сорбции АТФ в АЦ его карман закрывается (угол  $\beta$  на рис. 12г уменьшается), что вызывает открытие "пасти" и отсоединение головки от АФ. Для того чтобы



**Рис. 12.** (В цвете онлайн.) Механохимический цикл в соответствии с кинетической моделью миозина V [40]: (а) преобразования молекулы АТФ, попадающей в активный центр передней и задней головок (или моторных доменов) миозина V, (б) кинетические переходы, которым подвергается димер миозина V, проходя через три различных механических состояния, а также продвижение груза. Схема взаимодействия передней головки миозина V с актиновым филаментом (по [6]): (в) головка с открытой "пастью" контактирует с актиновым филаментом, рычаг упруго деформирован, (г) в активном центре головки нет АТФ и продуктов реакции, "пасть" закрывается и стимулирует поворот рычага и продвижение груза. (Из работы [40].)

"пасть" снова закрылась с поворотом рычага в исходное положение, в АЦ должен произойти гидролиз АТФ и выход продуктов реакции из АЦ, а для этого требуется промежуток времени  $T$ , который существенно больше, чем время протаскивания груза  $\tau$ , определяемое и действующим моментом, и стоковым сопротивлением грузу. После чего в случае нового контакта головки с АФ цикл повторяется.

Итак, головки миозина V работают поочередно. Будем считать, что при этом в передней головке АЦ происходит гидролиз АТФ и он освобождается от продуктов реакции, "пасть" закрывается и крепко связывается с АФ. Упругих усилий теперь достаточно, чтобы оторвать заднюю головку от АФ, протаскать груз, который "на штанге" прикреплен к шарниру О (рис. 12б), и забросить заднюю головку вперед. Как и в случае кинезина, задняя головка в результате диффузионного поиска находит очень быстро (за сотни пикосекунд) место прикрепления впереди на АФ.

### 3.2. Исходные оценки параметров и формулировка модели шагания миозина V

Примем следующие оценки для параметров модели шагания миозина V: 1) длина шага  $l = 36$  нм, 2) средняя сила по шагу  $F$ , действующая на груз (измеряется лазерными пинцетами), от 1 до 2 пН, 3) энергия, затраченная на передвижение груза,  $W = Fl \sim 4 \times 10^{-20}$  Дж, 4) длина плеча, продвигающего груз,  $L = 20$  нм.

Мы считаем, что сила на протяжении шага действует неравномерно. Энергия АТФ  $W_{\text{АТФ}} = 30,5$  кДж моль $^{-1} \sim 5 \times 10^{20}$  Дж (см., например, [2]). То есть  $W_{\text{АТФ}}$  примерно на 20 % больше затрат на продвижение груза.

Оценим время одного шага, или "фронта ступеньки" (по аналогии с кинезином). Учитывая выражение (1) для силы Стокса, действующей на груз, получаем для момента силы Стокса, действующей против сил упругости при уменьшении угла  $\Theta_1$ :

$$M_S = 6\pi r \frac{d\Theta_1}{dt} L^2.$$

Пусть  $r = 0,1$  мкм,  $\eta = 20 \times 10^{-3}$  Н с м $^{-2}$ . Тогда время шага  $l$  равно:

$$\tau = \frac{6\pi r l \eta}{F} \sim 1,5 \times 10^{-2} \text{ с}.$$

Здесь мы не учитываем малое время на диффузионный поиск контакта задней головки с АФ. Длительность плато ступеньки  $\sim 5 \times 10^{-2}$  с [40]. Заметим, что длительность плато много больше времени гидролиза АТФ. В действительности это время высвобождения АЦ от осколков: АДФ и Р $^-$ .

Энергия растяжения линейной пружины, приближённо моделирующей прогиб "ноги",  $W = K(\Delta x)^2/2 = 4 \times 10^{-20}$  Дж, где  $K$  — коэффициент жёсткости этой пружины. Если  $\Delta x = 0,5$  нм, то  $K = 25 \times 10^{-2}$  Н м $^{-1}$ .

Поскольку мы точно не знаем, как кинематически связаны углы закрытия АЦ при посадке в него АТФ и угол открытия "пасти", как связано открытие "пасти" и напряжение пружины (дополнительное сжатие или растяжение), нам трудно описать зависимость момента, протаскивающего груз, от момента, который создаёт пружина с малоизвестными для нас параметрами. Поэтому будем сразу оценивать эффективную упругую энергию, связанную с изменением угла  $\Theta$  в передней

"ноге", которая и протаскивает груз при своём повороте на  $\pi/2$ .

Момент, который протаскивает груз, оценивается значением  $\sim 30$  пН нм. Это значение сравнимо с аналогичным и для АТФазы, и для кинезина. Будем считать, что упругая энергия, отдаваемая на перемещение груза, равна

$$\frac{K(\Delta\Theta)^2}{2} = 0,8 W_{\text{АТФ}} = 4 \times 10^{-20} \text{ Дж},$$

$$(\Delta\Theta)^2 = \left(\frac{\pi}{2}\right)^2 \approx 2,5.$$

Значит,  $K = (8/2,5) \times 10^{-20}$  Дж рад $^{-2}$ . Заметим, что такое значение коэффициента упругости ниже оценок для модели F $_1$ -АТФазы [2] и кинезина. На самом деле упругая энергия зависит от  $\Theta$  нелинейно (см. расчёты в [40]). Поэтому для полукачественных оценок можно принять и значение  $K$ , большее в два раза.

Длительность плато ступеньки даёт оценку для параметра  $\mu \sim 50$  мс. Момент силы Стокса, действующий на груз против момента сил упругости,

$$M_1 = 6\pi r V \eta L = 6\pi r \frac{d\Theta_1}{dt} L^2 \eta = \zeta_1 \frac{d\Theta_1}{dt}.$$

Момент силы Стокса при запасании упругой энергии

$$M_2 = 6\pi(0,1r) \frac{d\Theta_2}{dt} L^2 \eta = \zeta_2 \frac{d\Theta_2}{dt} = 0,1\zeta_1 \frac{d\Theta_2}{dt}.$$

Будем считать, так же как и для кинезина,  $r = 0,1$  мкм,  $\eta = 20 \times 10^{-3}$  Н с м $^{-2}$ . Тогда получаем оценки параметров  $\zeta_1 \sim 3 \times 10^{-23}$  Н с м,  $\zeta_2 \sim 3 \times 10^{-24}$  Н с м.

Вводя безразмерное время и другие безразмерные величины, подобно тому как это сделано в случае кинезина (см. (7)),

$$\tilde{t} = \frac{t}{\mu}, \quad \tilde{\zeta}_i = \frac{\zeta_i}{M_0 \mu}, \quad \tilde{\tau}_i = \frac{\tau_i}{M_0}, \quad \tilde{k} = \frac{K}{M_0}, \quad i = 1, 2$$

(где величина  $M_0$  оценивается значением от 40 до 80 пН нм), получаем соответствующую систему уравнений в безразмерных переменных для одного шага MV:

$$\begin{aligned} \tilde{\zeta}_1 \dot{\tilde{\beta}}_1 &= \tilde{M}(\tilde{\beta}_1) - \tilde{\tau}_1 - \tilde{e}_1 \dot{\tilde{\beta}}_2, \\ \dot{\tilde{\tau}}_1 &= \tilde{k} \tilde{\beta}_1 - \tilde{\tau}_1, \\ \tilde{\zeta}_2 \dot{\tilde{\beta}}_2 &= \tilde{M}(\tilde{\beta}_2) - \tilde{\tau}_2 + \tilde{e}_2 \dot{\tilde{\beta}}_1, \\ \dot{\tilde{\tau}}_2 &= \tilde{k} \tilde{\beta}_2 - \tilde{\tau}_2. \end{aligned} \quad (8)$$

Здесь взаимосвязь кинематических углов миозина V и безразмерных фазовых переменных системы уравнений описывается формулой

$$\Theta_i = \frac{\pi}{4} (2 - \tilde{\beta}_i), \quad i = 1, 2. \quad (9)$$

Соответственно, во время шага  $\Theta_1$  уменьшается от  $3\pi/4$  до  $\pi/4$ , а  $\Theta_2$  изменяется от  $\pi/4$  до  $3\pi/4$ . Далее  $\Theta_1$  и  $\Theta_2$  меняются местами. Момент  $\tilde{M}(\tilde{\beta})$  задаётся формулой (6). Значения безразмерных коэффициентов системы вычисляются с помощью полученных выше в этом разделе оценок для соответствующих размерных параметров модели.

**3.3. Результаты моделирования шагания миозина V и сравнение с экспериментом**

Фазовые плоскости модели и развёртки решений для взаимодействующих моторных доменов, или головок миозина V (ГМ, см. рис. 12), приведены на рис. 13 и 14. На рисунке 13а, б решения или движения изображающей точки на фазовых плоскостях отмечены тёмной линией. При медленных движениях в силу релаксационности системы они практически совпадают с ветвями главных изоклин (изображены светлыми линиями).

Переход фазовой изображающей точки через барьер (от А до В) возможен, только если в открытый АЦ задней "ноги" пришла АТФ, карман АЦ закрывается, "пасть" открывается, энергия запасается при изменении  $\Theta_B$  от  $\pi/4$  до  $3\pi/4$ . Стоксова работа при этом очень мала.

Запасённая "упругая" энергия освобождается при осуществлении шага (переход от точки С до D) и идёт на работу по протаскиванию груза и на выдёргивание задней "ноги" (или головки) миозина V из потенциальной ямы на АФ.

Основное отличие моделей кинезина и миозина V состоит в следующем. Сорбция АТФ в АЦ кинезина приводит к генерации момента, продвигающего груз против сил Стокса. Сорбция АТФ в АЦ миозина V приводит к запасанию упругой энергии. При этом внутренние по-

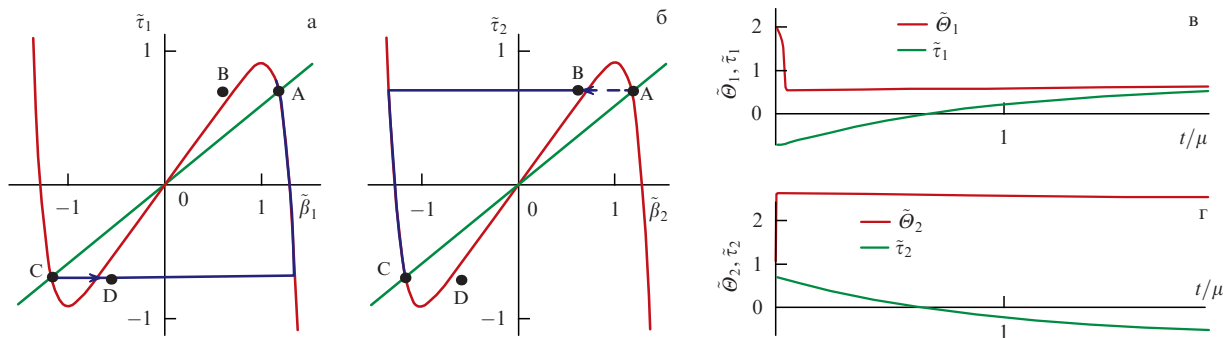
тери на стоксово сопротивление малы. Шаг же миозина V и протаскивание груза осуществляется при расходовании запасённой энергии упругой деформации.

**4. Динеин**

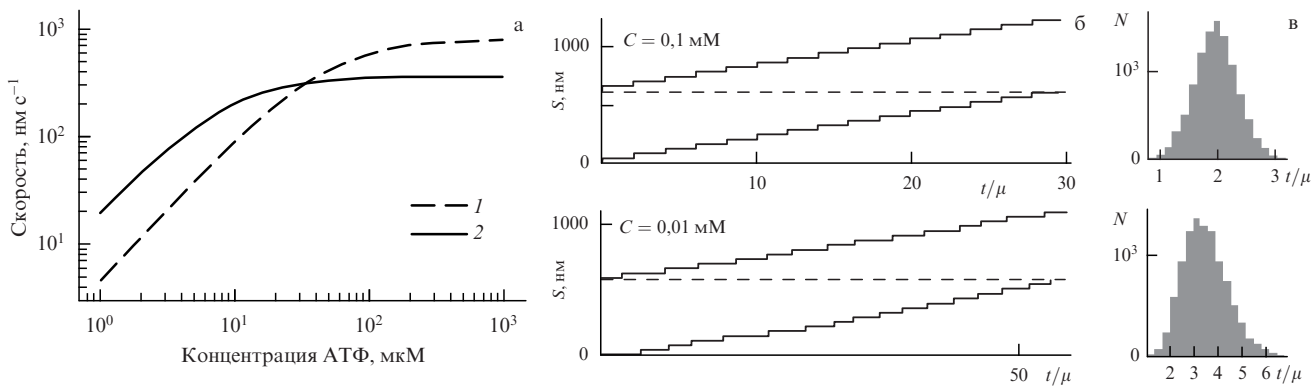
**4.1. Функциональная схема динеина**

Динеин — ещё один замечательный молекулярный мотор, который выполняет различные функции в живых клетках. Это и один из важнейших моторов, шагающих вдоль МТ в нейронах (см. рис. 4), он также работает в "коллективе", определяющем функции подвижности жгутиков или флагелл, участвует и в генерации усилий при митозе. Напомним, что и миозин — компонент в организации саркомеров, определяющих функции мышц, и в организации амёбодной подвижности.

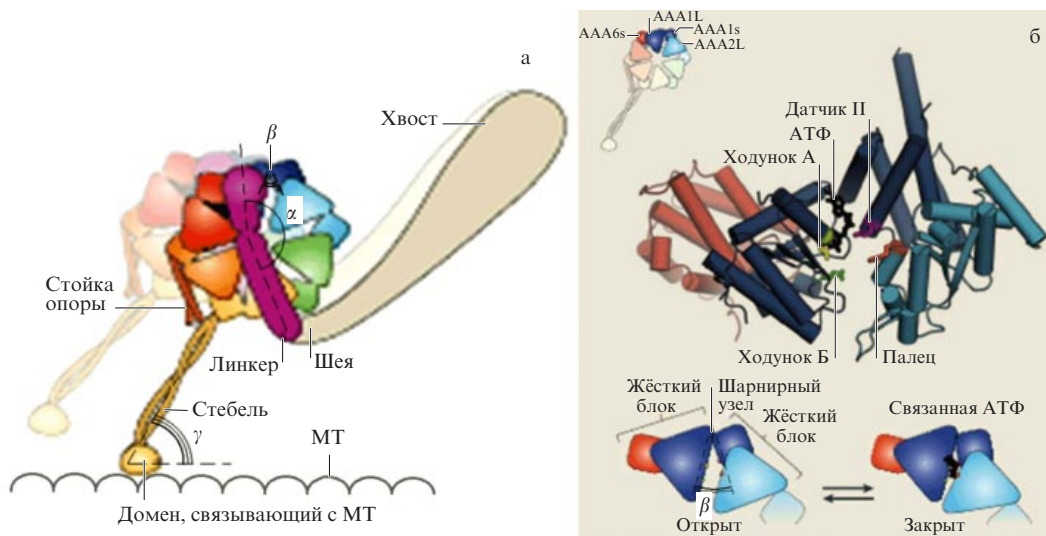
Ниже мы остановимся на строении динеина и механизме, определяющем его шагание по МТ. Заметим сразу, что мы будем представлять динеины, работающие в клетках млекопитающих, где шаги динеинов при продвижении по МТ наиболее упорядочены, и в частности в нейронах. Динеины, работающие в клетках дрожжей или в амёбодных клетках, обладают более сложным характером движения.



**Рис. 13.** (В цвете онлайн.) Траектории шагов миозина V на фазовых плоскостях ГМ1 (а) и ГМ2 (б). Изменения кинематических углов (в противофазе)  $\Theta_1$  (в) и  $\Theta_2$  (г), а также упругих напряжений, соответствующие одному шагу миозина V, показанному на фазовых плоскостях ГМ1, ГМ2 ( $\mu = 50$  мс).



**Рис. 14.** (а) Расчётные скорости шагания миозина V по актиновому филаменту в зависимости от концентрации АТФ (кривая 1) и, для сравнения, соответствующие значения скорости кинезина (кривая 2), шагающего по микротрубочке (в обоих случаях радиус перетаскиваемого груза  $r = 0,1$  мкм). Параметры модели:  $L = 20$  нм,  $n = 11$ ,  $k = 0,6$ ,  $\tilde{\zeta}_1 = 0,015$ ,  $\tilde{\zeta}_2 = 0,0015$ ,  $\epsilon_1 = 0,005$ ,  $\epsilon_2 = 0,0005$ ,  $\mu = 50$  мс. Развёртки шагов миозина V (б) и гистограммы длительности промежутков времени между шагами (в) при концентрациях АТФ 0,1 мМ (вверху), 0,01 мМ (внизу);  $\mu = 50$  мс. Задержки, связанные с приходом АТФ в активный центр миозина V, моделируются распределением Рэлея и определяются концентрацией АТФ в среде.



**Рис. 15.** (В цвете онлайн.) Строение молекулы динеина (а) и её активного центра (б). Характерные размеры: домен, связывающий с микротрубочкой ("башмак ноги") — 5 нм, "нога" ("стебель") — 10 нм, рычаг (линкер) — 13–14 нм [7].

Заметим, что существует и различие, и сходство в работе кинезина и динеина. Различие состоит в том, что кинезин шагает по одной дорожке вдоль МТ в направлении от "–" к "+", а динеин шагает по двум дорожкам в противоположном направлении. Сходство же в том, что размеры грузов в обоих случаях много больше размеров ММ (см. рис. 4).

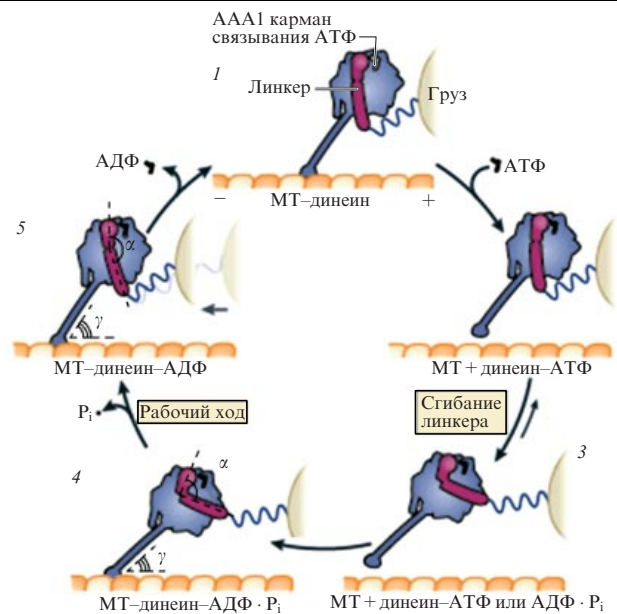
Динеиновый мотор (рис. 15а) состоит из двух идентичных двигателей, имеющих форму дисков. Каждый из них с помощью рычага (линкера, linker) и шеи связан с хвостом. Длина рычага около 13 нм. Хвосты обоих двигателей связаны своими концами. Конец с помощью промежуточных белков может присоединяться к грузу, например, к везикуле с осколками нейромедиатора (см. рис. 3а). Двигатель с помощью "ноги", или "стебля", с доменом-"башмаком" может связываться с АЦ на МТ.

Основная часть мотора динеина представляет собой шестигранник (или диск диаметром порядка 10 нм и толщиной около 4 нм). Каждое из его звеньев (AAA) состоит из двух субглобул (рис. 15б). Между субглобулами располагается АЦ, в который может проникнуть молекула АТФ. При этом "пасть" (щель между субглобулами) закрывается под действием сил сорбции. Так обстоит дело и в других АТФазных двигателях: кинезине, миозине V и F<sub>1</sub>-АТФазе (см. [26, 41]). Однако эти сближающиеся субглобулы лишь в домене AAA1 через "палец" (ArgFinger) передают усилия на рычаг, который изгибается на угол  $\alpha$ . Подчеркнём, что главенствующую роль в динеиновом моторе играет именно AAA1. Рычаг изгибается примерно на 90°. При этой деформации запасается упругая энергия. По всей видимости, в запасании упругой энергии участвует и шея, соединяющая линкер и хвост, и нога (ситуация подобна описанной выше для миозина V). Башмак отрывается от АЦ МТ, усилие при этом передаётся через ногу от параллельного мотора. Для этого необходимо затратить часть энергии сорбции АТФ.

Таким образом, вклад энергии в динеине происходит при сорбции АТФ, так же как и в кинезине, миозине V и в F<sub>1</sub>-АТФазе. Однако в кинезине и F<sub>1</sub>-АТФазе момент сил, производимый сорбцией АТФ в АЦ, непосред-

ственно передаётся исполнительному устройству: ротору в F<sub>1</sub>-АТФазе или шее, передвигающей груз, в кинезине. А в АЦ миозина V и динеина энергия сначала запасается в упругой деформации. Роль остальных элементов шестигранника AAA+ до сих пор точно не установлена. Возможно, они участвуют в закреплении линкера в напряжённом состоянии.

Все состояния динеинового мотора в различных фазах его рабочего цикла представлены на рис. 16.



**Рис. 16.** (В цвете онлайн.) Состояния динеинового мотора в различных фазах рабочего цикла: 1 — активный центр свободен от нуклеотидов (АТФ и АДФ), "башмак" связан с активным центром микротрубочки, 2, 3 — АТФ садится в активный центр, линкер деформируется, "башмак" освобождается из активного центра микротрубочки, 4, 5 — "нога" в результате броуновского движения связывается со следующим активным центром на микротрубочке. Из активного центра выходят продукты гидролиза: сначала фосфат P<sub>i</sub>, а затем и АДФ. Линкер выпрямляется и тянет за собой груз [7, 42].

**4.2. Эксперименты с шагающим динеином**

На рисунке 17 приведена сводка экспериментальных данных о продвижении динеина по микроканальцам МТ, в основном по результатам работ Вэйла и его школы [12].

Если кинезин и миозин V шагают соответственно по одному микроканальцу МТ или по актиновому филаменту попеременно своими ногами, то ноги динеина шагают по двум параллельным микроканальцам. При этом попеременное шагание хотя и преобладает, но не является исключительным. Возможен режим, когда, например, правая нога делает два шага, а левая один шаг пропускает, или нога перескакивает на соседний микроканалец. Такие сложные движения характерны для динеина в дрожжах.

Это возможно по двум причинам. Ноги у динеина значительно длиннее, чем у кинезина и миозина V, и в них может возникнуть закручивающий момент. Так как ноги шагают по разным микроканальцам, то одна из них может перескакивать на другой микроканалец, и динеин будет двигаться по запутанной траектории. Динеин иногда имеет и более сложную конструкцию, которая принуждает его шагать по прямой.

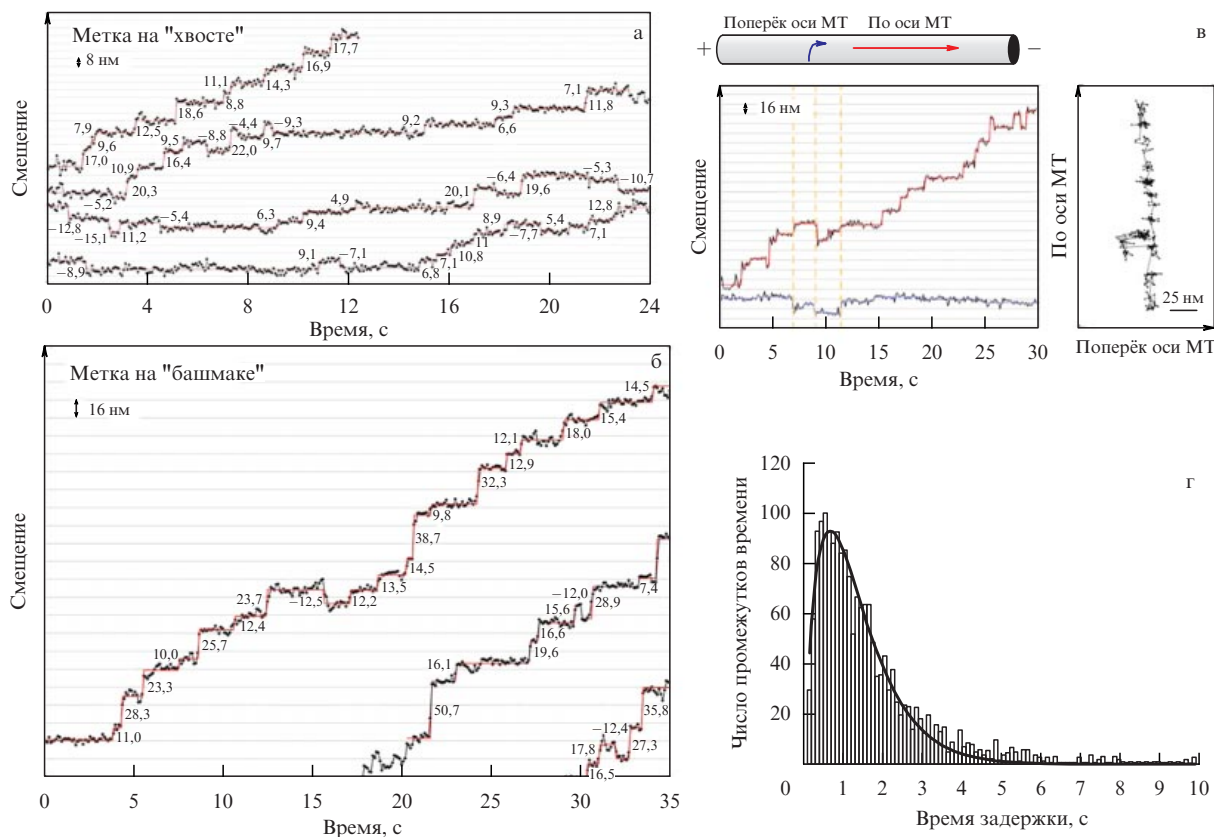
Динеиновые моторы могут сильно различаться. Вэйл с коллегами экстрагировали динеин из дрожжей, а МТ взяли из нейронов. (Напомним, что и кинезин Вэйл открыл в экстракте нейроплазмы из аксона кальмара.)

Заметим, что все экспериментальные данные, представленные на рис. 17, получены *in vitro* с использованием микроскопа с лазерным лучом, который засвечивал квантовые точки на шагающем динеине 1 раз в 20 мс, при концентрации АТФ в среде 4 мкМ (заметим, что концентрация АТФ *in vivo* 2 мМ). По всей видимости, выбор столь малой концентрации АТФ был необходим, чтобы время между шагами было велико (порядка секунд).

Как мы упоминали выше, время самого шага значительно меньше и определяется нагрузкой, а точнее, размерами груза.

В работах [41, 42] также представлены разнообразные гистограммы, показывающие разброс времён между шагами динеина, распределения шагов по длине, распределения скоростей движения динеина по МТ, и гистограммы распределения длин пробега по МТ. Заметим, что зафиксированы и шаги назад. Может быть, это связано с переходом динеина на соседние микроканальцы на МТ. А так как концентрации АТФ в представленных данных малы, то и скорости существенно меньше максимальных для кинезина и миозина V.

Для сравнения этих экспериментальных данных с результатами нашего моделирования была выбрана гистограмма, представленная на рис. 17г. Она более всего соответствует условиям нашей модели — прямолинейного шагания по очереди каждой ногой динеина. Для моделирования шагов поперёк МТ и обратных



**Рис. 17.** (В цвете онлайн.) Экспериментальные развёртки шагания динеина по микротрубочке при отсутствии груза. (а) Светящиеся флуоресцирующие метки (квантовые точки) поставлены на кончике хвоста (показаны синим цветом) — они соответствуют смещению центра масс динеина. (б) Метки поставлены на домене, связанном с движением ноги. Поэтому величина шага на рис. а ~ 8 нм, а на рис. б ~ 16 нм. Автоматический затвор в микроскопе, через который проходил зондирующий лазерный луч, позволял засвечивать метку каждые 20 мс (синие точки). Красная линия, соединяющая эти точки, построена с помощью специальной программы [26]. (в) Траектории динеина вдоль и поперёк микротрубочки. (г) Пример распределения задержек в шагах динеина.

шагов уравнения (8) должны быть существенно дополнены.

### 4.3 Простейшая математическая модель динеина с попеременным шагом

Будем исходить из аналогии математических моделей миозина V и динеина, рассматривая посадку АТФ в открытый карман АЦ (см. рис. 16).

Если карман АЦ свободен ( $\tilde{\beta} = +1$ ), то угол, характеризующий положение линкера,  $\alpha = \pi$ , а если в АЦ находится АТФ ( $\tilde{\beta} = -1$ ), то  $\alpha = \pi/2$ . Предполагается, что линкер прогибается под действием жёсткой кинематической связи между стенкой кармана АЦ и линкером. Или:  $\alpha \sim \pi(\tilde{\beta} + 3)/4$ , где  $\alpha$  — угол прогиба линкера. При этом угол между ногой и МТ (обозначен как  $\gamma$ )  $\gamma \sim \pi(\tilde{\beta} + 3)/12$ .

При рабочем ходе сначала происходит гидролиз АТФ, затем АЦ покидают продукты гидролиза: АДФ и  $P^-$  — и линкер выпрямляется (см. рис. 16). Важно, что мы описываем простейший случай шагания динеина. А именно, каждая нога шагает по своему микроканальцу МТ на 16 нм попеременно, дискообразные двигатели движутся параллельно друг другу.

Так же как и для миозина V, будем считать, что при упругой деформации при изменении угла  $\alpha$  от  $\pi$  до  $\pi/2$  запасается энергия

$$W_{el} = aW_{ATP}, \quad (10)$$

где коэффициент  $a$  показывает, какая часть энергии, вносимой при сорбции АТФ, превращается в потенциальную энергию пружины (остальная часть составляет тепловые потери),  $a \leq 1$ .

Если "пружина" линейна, как и у миозина V, то

$$W_{el} = \frac{k(\Delta\alpha)^2}{2}. \quad (11)$$

По данным [41, 42], динеин развивает силу 4–5 пН. Значит, момент этой силы  $M \sim 40\text{--}80$  пН нм. Теперь введём поправки в уравнения (8). В описанных экспериментах груз отсутствует. Поэтому  $\tilde{\zeta}_2$  на порядок меньше, чем у миозина V. Коэффициенты связи между двигателями  $\tilde{\varepsilon}_1$  и  $\tilde{\varepsilon}_2$  необходимо подбирать. Но самое важное: так

как концентрация АТФ мала, каждый шаг запускается с малой вероятностью. Время выхода продуктов  $\mu$  можно считать таким же, как у миозина V.

Соответствующее решение в безразмерных переменных при наличии избытка АТФ в среде представлено на рис. 18. В рассматриваемой ситуации первый шаг соответствует такой фазе движения динеина, когда сгибается линкер и поднимается "нога" первого двигателя, "башмак" которого откреплён от МТ, а во втором двигателе, наоборот, "башмак" прикреплен к МТ, линкер разгибается и передаваемым через "ногу" усилием продвигает динеин вперёд.

В случае, когда концентрация АТФ мала (4 мкМ), моделирование приводит к результату, представленному на рис. 19. Пример сходных экспериментальных данных — развёртки шагания динеина по МТ и отвечающая им гистограмма задержек (рис. 17б, г). Заметим, что в этом эксперименте фиксировалось продвижение помеченной головки, которое в среднем составляет  $\sim 16$  нм, что вдвое больше, чем продвижение центра масс динеина при одном шаге.

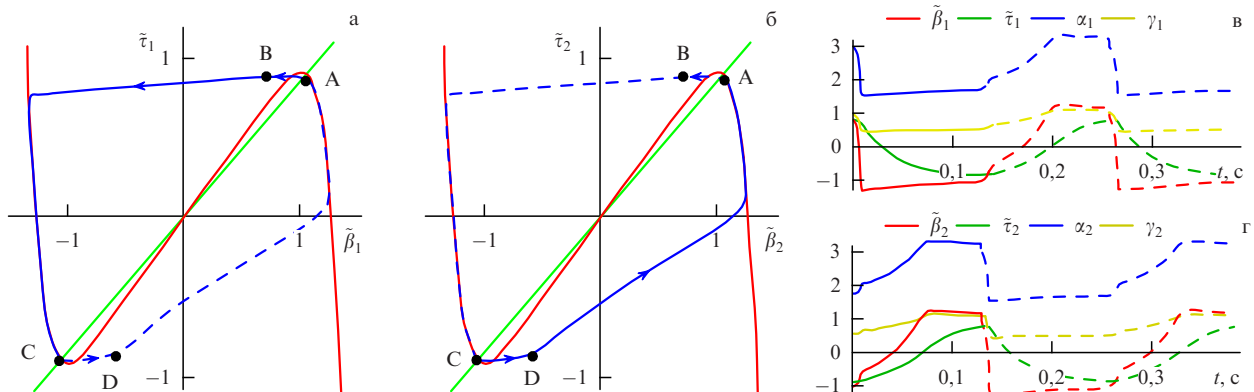
Подчеркнём ещё раз, что наша модель имеет ограниченное применение. Она отражает шагание динеина по прямой с попеременным шагом. Большое количество экспериментальных данных школы Вэйла [12] позволяет допустить и другие реальные ситуации: учитываются шаги поперёк МТ, шаги назад и др., но при этом не учитывается груз, который тащит динеин. Поэтому сравнение наших результатов расчёта, соответствующих модели, которая учитывает влияние груза, с экспериментальной статистикой имеет лишь ограниченное значение.

Далее в разделе 5 пойдёт речь о том, как можно рассмотреть более общие случаи шагания динеина.

## 5. Альтернативные модели молекулярных моторов

### 5.1. Модель динеина и метод Монте-Карло

В настоящем разделе представлена новая математическая модель динеина [43]. Авторы называют её моделью лебёдки. Она подобна модели  $F_1$ -АТФазы, которая предложена Остером с сотрудниками [14, 35].



**Рис. 18.** (В цвете онлайн.) Результаты математического моделирования динеина с попеременным шагом: кривые на фазовых плоскостях ( $\tilde{\beta}_1, \tilde{\tau}_1$ ) и ( $\tilde{\beta}_2, \tilde{\tau}_2$ ), соответствующие состояниям первого (а) и второго (б) двигателей динеина, (в, г) зависимости от времени этих фазовых переменных, а также углов прогиба линкеров и углов между "ногами" и микротрубочкой. Сплошными линиями показан первый шаг, штриховыми — последующие шаги. Концентрация АТФ максимальна, диаметр груза около 0,5 мкм (соответствует размеру митохондрии),  $n = 11$ ,  $\tilde{k} = 0,85$ ,  $\tilde{\zeta}_1 = 0,05$ ,  $\tilde{\varepsilon}_1 = 0,01$ ,  $\tilde{\zeta}_2 = 0,5$ ,  $\varepsilon_2 = 0,1$ ,  $\mu = 50$  мс,  $\alpha_i \sim \pi(\tilde{\beta}_i + 3)/4$ ;  $\beta_i \sim \pi(\tilde{\beta}_i + 1)/12$ ;  $\gamma_i \sim \pi(\tilde{\beta}_i + 3)/12$ ;  $i = 1, 2$ .

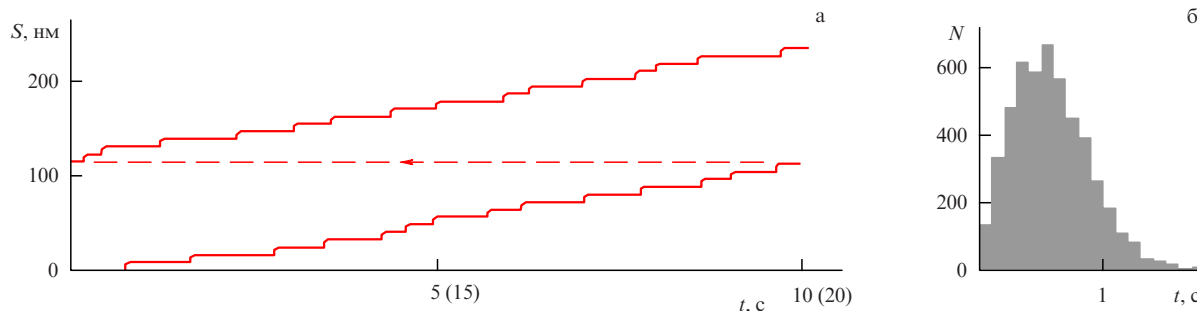


Рис. 19. Результаты математического моделирования шагов динеина при концентрации АТФ 0,004 мМ (продвижение центра масс молекулы за один шаг — 8 нм).

В модели сначала определяются потенциальные энергии состояний динеина, зависящие от взаимного расположения двух двигателей динеина, связанных через "хвосты", и от состояний их АЦ (отсутствия нуклеотидов или наличия в активных центрах АТФ, АДФ и т.д.). Последние состояния связаны с положением линкеров обоих моторов. Кроме того, рассчитывается энергия связи дисков двух моторов в зависимости от их взаимного расположения.

В модели тщательно учитывается потенциальная энергия упругих деформаций "ног" динеина по двум углам и углу скручивания "ног" при различных контактах между ними и МТ. Именно напряжение в передней "ноге", связанной с МТ, способствует отрыву от МТ задней "ноги" динеина, в АЦ двигателя которой произошла посадка АТФ, и созданию движущего момента, продвигающего динеин. Может быть, по этой причине модель получила своё название — модели лебёдки.

Ввиду возможности деформаций "ног" моторные диски могут передвигаться не только параллельно друг другу, но и сворачивать в сторону, а "ноги" — закрепляться в соседних микроканальцах. Именно так шагает динеин, извлечённый из дрожжей. В нейронах диски движутся в основном параллельно друг другу (рис. 20). Авторы считают, что при тепловом равновесии состояния системы из двух дисков соответствуют минимуму энергии:

$$U = U_1 + U_2 + U_{\text{INT}} + Fx, \quad (12)$$

где  $U_1$  и  $U_2$  — потенциальные энергии, запасённые в виде упругих деформаций "ног" первого и второго моторов соответственно,  $U_{\text{INT}}$  — потенциальная энергия взаимодействия хвостов, пропорциональная квадрату смещения хвостов относительно линкеров, и потенциальная энергия взаимодействия между дисками моторов с учётом расстояния и поворотов относительно друг друга,  $Fx$  — работа против силы  $F$ , приложенной параллельно оси МТ,  $x$  — смещение центра отрезка, соединяющего шарниры линкеров. Сила  $F$  варьировалась в расчётах от  $-1$  до  $+7$  пН.

Всего рассчитывалась энергия для  $N$  состояний:

$$N = 5^2(1 + 2 + r). \quad (13)$$

При этом динеин мог быть присоединён к МТ одной или двумя "ногами",  $r = 34$  — число различных позиций дисков динеина относительно друг друга. Таким обра-

зом, всего рассматривалось  $N = 925$  состояний. Расчёт проводился методом Монте-Карло для поиска соответствующих минимумов энергии. На рисунке 20 показан пример результатов расчёта для простейшего случая динеина, моторы которого шагают по параллельным канальцам МТ.

В приложении к статье [43] приводится много более сложных примеров движения динеина и представлены мультфильмы шаганий динеина для разных случаев. Возвращаясь к нашему замечанию, отметим, что эта модель идеально связана с моделью Фоккера — Планка [14, 35] для определения вероятностей переходов из одного состояния в другое во вращающемся моторе  $F_1$ -АТФазы. Однако число возможных состояний  $F_1$ -АТФазы составляло 64 и при этом некоторые переходы можно было сразу исключить ввиду их нереализуемости.

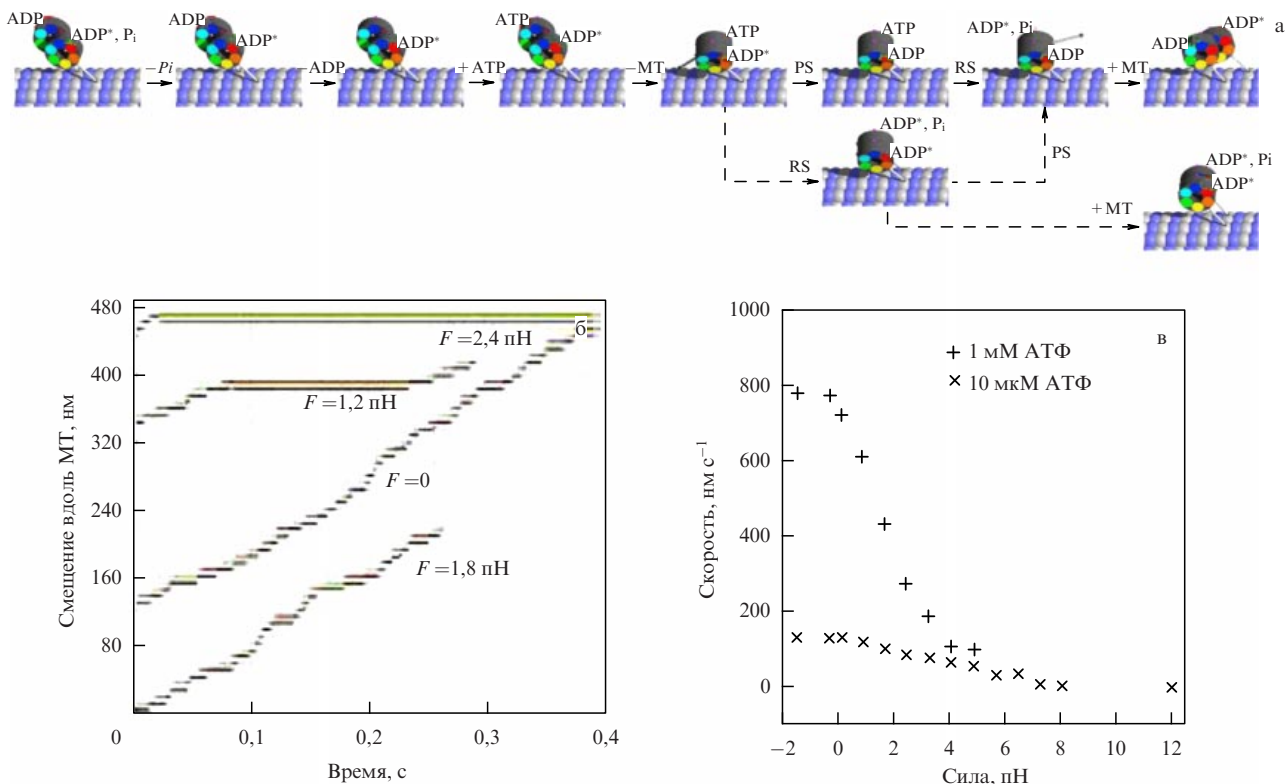
Авторы модели не рассматривают движение груза. Поэтому модель имеет ограниченное применение. В ней также не учитываются шумы, возникающие из-за флуктуаций времени гидролиза.

## 5.2. Динеин с подпорками ("костылями")

Предложенный в разделе 5.1 метод можно распространить на расчёт движения динеина с подпорками. В работе [44] приведена возможная структура такого мотора (рис. 21).

Динеиновые моторы не идут эффективно вдоль микроканальцев, если они не находятся в трёхстороннем комплексе с молекулой адаптера (например, BicD2) и оказывающего помощь в движении динактина. Получается комплекс с "костылями", которые также связываются с микроканальцами. Адаптер также привязан и к транспортируемому грузу [44]. Такой динеин эффективно работает в клетках, обеспечивая, например, коллективные усилия в митозе.

Этот динеин с "костылями" предположительно шагает вдоль МТ прямолинейно, без перескакивания "ног" на другие микроканальцы. Как нам представляется, такое движение можно описать с помощью динамической модели, подобной представленной в работе [45]. Эта математическая модель описывается системой динамических уравнений, в которой введены следующие искомые функции: координаты двух "башмаков", контактирующих с МТ, координаты центров масс двух двигателей, в которых находятся АТФазные центры AAA1, создающие первоначальные усилия, и координаты груза, привязанного к хвостам. Введены углы между направлением "ног" и горизонтальным направлением



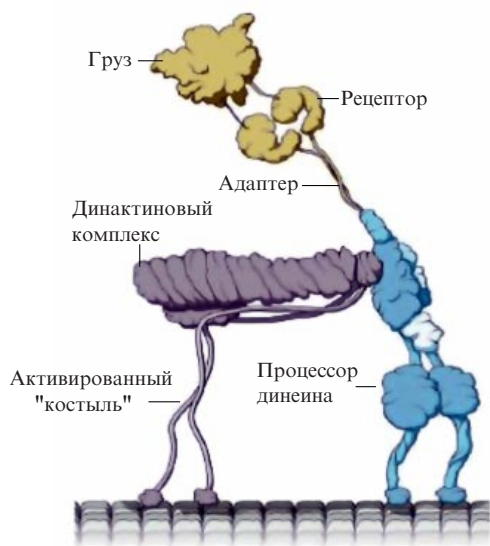
**Рис. 20.** (В цвете онлайн.) Кинетика одиночного динеина с тесно связанными моторами. (По рис. 5 из [43].) (а) Наиболее вероятные кинетические пути для димерной молекулы динеина. Сплошными стрелками показан основной путь, приводящий к успешному шагу. Если связывание одной ноги с микротрубочкой происходит до рабочего хода его партнёра, это может привести к бесполезному шагу (штриховые стрелки). (б) Развёртки шагов динеина во времени для разных значений нагрузки. След хвоста динеина (показан чёрным цветом) и соответствующие координаты  $x$  левого (показаны красным цветом) и правого (показаны зелёным цветом) "башмака". (в) Скорости продвижения динеина по микротрубочке при разных силах  $F$  для разных концентраций АТФ (1 мМ и 10 мкМ).

перемещения центров двигателей. Также введены углы между направляющими хвосты и направлением движения центра масс двигателей. В модель не введены какие-либо флуктуационные составляющие, но она позволяет проследить динамику шагания. В неё вполне могут

быть введены и переменные, описывающие шагания "костылей" и случайные воздействия.

**5.3. Уравнения Рэлея для молекулярных моторов на примере кинезина**

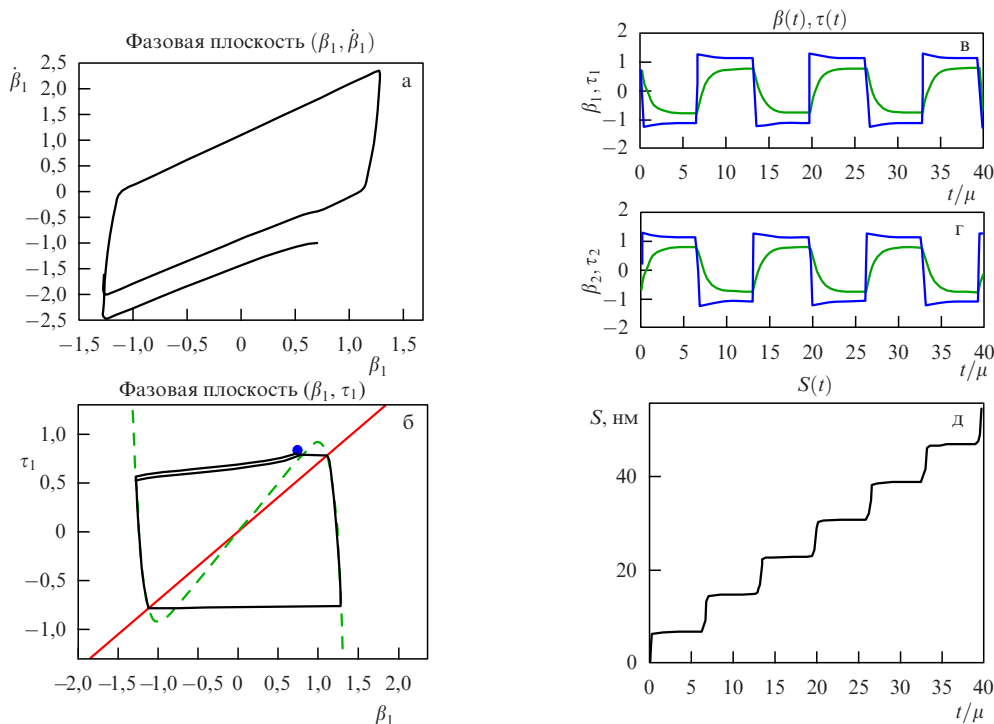
Все модели ММ, рассмотренные выше, можно свести к системам обобщённых уравнений Рэлея. Более того, в работе [46] показано, что в биофизике модели, описывающие динамику колебательных процессов, можно свести к таким системам. Это и уравнения типа ФитцХью–Нагумо, уравнения Селькова для автоколебаний в гликолизе, известное уравнение Брюсселятора. Покажем это на примере кинезина. Исключая из системы (4) упругое натяжение  $\tau$ , получим для каждой "ноги" обобщённое уравнение Рэлея, а динамическая система для всего ММ может быть приведена к следующему виду:



**Рис. 21.** (В цвете онлайн.) Возможная структура динеина с "подпорками". (Из работы [44].)

$$\begin{aligned}
 & \zeta \frac{d^2 \beta_1}{dt^2} - (1 - \zeta - \beta_1^{n-1}) \frac{d\beta_1}{dt} + \left[ (k-1) + \frac{\beta_1^{n-1}}{n} \right] \beta_1 + \\
 & + \varepsilon k \left( \frac{d\beta_2}{dt} - \frac{d\beta_1}{dt} \right) = 0, \\
 & \zeta \frac{d^2 \beta_2}{dt^2} - (1 - \zeta - \beta_2^{n-1}) \frac{d\beta_2}{dt} + \left[ (k-1) + \frac{\beta_2^{n-1}}{n} \right] \beta_2 + \\
 & + \varepsilon k \left( \frac{d\beta_1}{dt} - \frac{d\beta_2}{dt} \right) = 0
 \end{aligned} \tag{14}$$





**Рис. 22.** Фазовые плоскости:  $(\beta_1, \dot{\beta}_1)$  (а),  $(\beta_1, \tau_1)$  (б). Решения системы (14):  $\beta_1(t), \tau_1(t)$  (в),  $\beta_2(t), \tau_2(t)$  (г). Смещение центра масс молекулы вдоль оси МТ (д). Параметры модели:  $n = 13, \zeta = 0,1, \varepsilon = 0,04, k = 0,7, \mu = 5$  мс.

(здесь снят знак тильды в обозначениях переменных и параметров, предполагается, что момент, возникающий при выдёргивании "башмака" задней второй "ноги" передней первой "ногой", мал и пропорционален  $d\beta_1/dt$  (и наоборот), а также учитывается малость параметра  $\varepsilon$  относительно других коэффициентов этой системы). Заметим, что при рассмотрении последовательности шагов коэффициенты  $\zeta$  и  $\varepsilon$  должны менять значения в зависимости от знака  $d\beta_i/dt$  для  $i$ -го уравнения ( $i = 1, 2$ ).

На рисунке 22 приведён пример решения системы (14)<sup>4</sup>.

Из рисунка 22в–д видно, что ступенька шага порядка 35 мс. Предполагается, что концентрация АТФ в среде велика, поэтому шаги происходят без случайных задержек. Длина ступенек близка к минимальным ступенькам на экспериментальных развёртках (см. рис. 5).

В каждом из уравнений (14) должны быть учтены случайные задержки времён посадки АТФ в АЦ в случае её малых концентраций в среде. Кроме того, в уравнения должны быть введены тепловые шумы, мультипликативные шумы, возникающие при флуктуациях времени гидролиза АТФ в АЦ и времён выхода продуктов из АЦ. Именно при учёте шумов можно ставить задачу об эффективности протаскивания грузов ММ, как это делается в работе [47].

## 6. Дискуссия. Нерешённые вопросы

Скажем сразу, что нерешённые вопросы определяются компетенцией авторов и тем кругом публикаций, который им доступен.

### 6.1. Микротрубочки — основа транспортной сети нейрона<sup>5</sup>

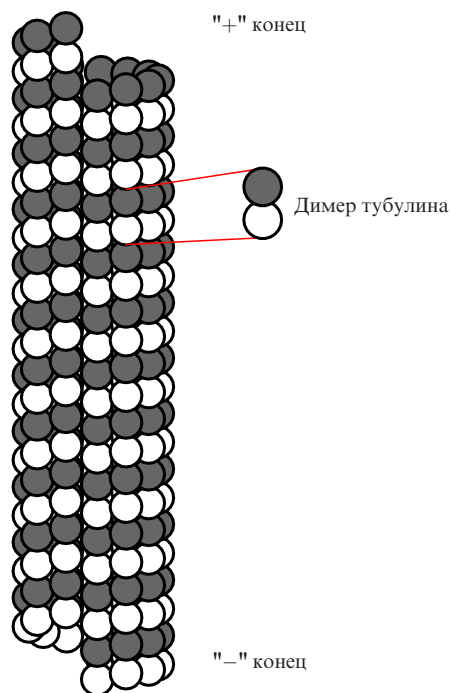
Транспортная система нейронов — это, прежде всего, сети МТ. МТ постоянно растут при появлении новых дендритов и регенерируют по мере надобности. Этот процесс энергозатратен, и, конечно, осуществляется с помощью ГТФаз, которые также являются своеобразными ММ. (Гуанозинтрифосфат (ГТФ) — аналог АТФ и синтезируется из неё.) Сеть МТ во всех клетках (не только в нейронах) выполняет ряд ключевых функций (в митозе и др.), а также ввиду своей большой жёсткости определяет конструкцию клетки. Сеть АФ определяет свойства примембранного слоя.

Общие сведения о МТ можно получить из статьи [47] и приведённых там ссылок. МТ представляют собой линейные полимеры, построенные из димеров белка тубулина (рис. 23). В составе МТ димеры тубулина образуют 13 цепей — протофиламентов. Каждый протофиламент по бокам связан с двумя другими, и получающаяся конструкция замкнута в цилиндр диаметром 25 нм.

Рост МТ происходит благодаря присоединению к её концу димеров тубулина. Каждый мономер тубулина в присоединённом димере связан с молекулой ГТФ. Однако вскоре после присоединения тубулина к МТ молекула ГТФ, связанная с  $\beta$ -мономером, испытывает гидролиз. Это означает, что от неё отрывается фосфат, и молекула ГТФ преобразуется в молекулу гуанозиндифосфата (ГДФ). Гидролиз ГТФ внутри димера тубулина влечёт конформационное изменение, которое выражается, во-первых, в изгибе самого димера тубулина, а во-вторых, в повороте этого димера относительно ниже-

<sup>4</sup> Расчёты проведены А.В. Карговским.

<sup>5</sup> Настоящий раздел написан при участии Н.Б. Гудимчука — соавтора статьи [48].



**Рис. 23.** Схематическое изображение микротрубочки, состоящей из 13 протофиламентов, образующих цилиндр. Каждый  $\beta$ -мономер тубулина показан в виде серого шарика, а  $\alpha$ -мономер — в виде белого шарика.

лежащего димера в том же протофиламенте. Суммарно это приводит к тому, что протофиламент, состоящий из ГДФ-димеров, стремится изогнуться в рожек с радиусом кривизны около 20 нм, в то время как протофиламент, состоящий из ГТФ-димеров тубулина, образует прямую линейную структуру. За счёт постоянного присоединения ГТФ-димеров к концу микротрубочки из раствора и последующего их гидролиза происходит удлинение микротрубочки с сохранением на её конце димеров, не успевших ещё гидролизовать свою молекулу ГТФ. Поскольку ГТФ-димеры стремятся принять прямую конформацию на растущем конце МТ, этот опоясывающий трубочку слой не даёт выгнуться наружу нижележащим ГДФ-димерам и таким образом предохраняет микротрубочку от разборки. Этот слой ГТФ-димеров на конце растущей МТ называют "шапочкой".

Так или иначе, ГТФ, попадая в зазор между димерами тубулина, вызывает их деформацию. После этого ГТФ гидролизует и фосфат, являющийся продуктом гидролиза ГТФ, покидает щель, а ГДФ остаётся связанным с  $\beta$ -мономером тубулина. Таким образом, мы имеем дело с "одноразовым" ГТФазным ММ. Если же предохраняющее действие шапочки снимается, то нити филаментов из димеров тубулина изгибаются и генерируют силу, которая может быть приложена, например, к белкам кинеторного комплекса (имеющего кольцевую структуру у дрожжей и фибриллярную у животных), что позволяет микротрубочкам передвигать хромосомы во время митоза [16, 49, 50].

*Скорость роста МТ и потребление ГТФ на единицу длины*

Приведём краткие количественные данные о росте МТ. Пусть довольно длинная МТ удлинилась на 1 мкм. Сколько при этом было гидролизовано молекул ГТФ?

Число слоёв тубулина на 1 мкм равно  $1000 \text{ нм} / 8 \text{ нм} = 125$ . Число димеров тубулина в 125 слоях равно  $125 \times 13 = 1626$ . Согласно работе [51] скорость роста МТ  $0,22 \text{ мкм с}^{-1}$ . То есть микротрубочка нарастает на 1 мкм за 4,5 с и за это же время тратит 1625 молекул ГТФ. Итого, скорость потребления ГТФ при росте МТ — 357 молекул в 1 с. Таким образом, из этих данных можно оценить потребление ГТФ микротрубочкой, но сложно оценить константы гидролиза и скорости выхода продуктов гидролиза из АЦ, так как гидролиз отложен во времени — он происходит спустя некоторое время после встраивания ГТФ-тубулинов в МТ, а не сразу после встраивания. При этом новые ГТФ-тубулины могут присоединяться, не дожидаясь гидролиза нижележащих в трубочке. В литературе константу гидролиза оценивают в диапазоне 0,04–0,3 событий в секунду.

Однако всё значительно интереснее. В последние годы было экспериментально установлено, что даже при постоянной концентрации тубулина в среде скорость роста МТ не постоянна, а периодически меняется. Различные модели этого явления представлены в обзоре [48]. Наиболее успешные модели строятся методом молекулярной динамики на сверхбыстрых компьютерах. При этом показано, что важную роль играет малая область на растущем конце МТ, так называемая шапочка. Так или иначе, рост МТ носит автоколебательный, или даже автоволновой характер. Исходя из этого понятно, что наложение внешней химической волны может привести и к модуляции скорости шагания ММ по МТ, о чём говорится ниже.

*О моделях регуляции эффективности работы (проводящей способности) МТ*

В последнее время интенсивно разрабатываются математические модели, описывающие влияние различных биохимических факторов на блокировку транспорта (шагания ММ по МТ). Так, изучается действие ингибиторов связывания АЦ на МТ, которое приводит к тяжёлым для организмов последствиям [52]. Весьма важной оказывается проблема ингибирования АЦ связывания на МТ модифицированным тау-белком. А именно, ацетилирование тау-белка при болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных заболеваниях нарушает одну из основных функций тау-белка — обеспечение сборки МТ, а также способствует патологической агрегации. В одной из последних работ строится математическая модель регулирования скорости и плотности потока ММ по МТ в длинных аксонах. Предполагается, что это происходит под действием возбуждающихся вдоль аксона волн химически активных стимуляторов [53].

В работе [54] приводятся новые экспериментальные данные о росте МТ *in vitro* в присутствии различных химических факторов, ускоряющих рост МТ или подавляющих его. Кроме того, количественно прослеживается возникновение сетей МТ в зависимости от того, под какими углами соприкасаются микроканалы в присутствии шагающих кинезинов. Эти результаты вполне могут дать основу для построения распределённых математических моделей, с помощью которых можно предсказывать действие различных ядов и лекарственных препаратов.

Приведённые краткие сведения о МТ могут явиться затравкой для написания статьи о математической модели роста МТ и регулирования её проводимости.

### 6.2. Проблемы энергетики нейрона

Многие процессы в нейроне, включая поддержание стационарного мембранного потенциала, — это работа ММ — насоса  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ азы. Конечно, имеются ещё расходы энергии на работу генетического аппарата, синтез необходимых ферментов, поддержание структуры митохондрий и "ремонт" транспортной системы.

На транспортные расходы приходится около 5% от общих энергозатрат нейрона, составляющих за 1 с порядка  $10^{10}$  молекул АТФ, т.е.  $\sim 10^8$  молекул АТФ в секунду. Заметим, что для больших и разветвлённых аксонов со многими синаптическими контактами число потребляемых молекул АТФ много больше, чем для "усреднённого" нейрона.

Интересно оценить, сколько АТФ идёт на "пробежку" кинезина вдоль аксона кальмара. Длина аксона достигает 1 м, шаг кинезина 8 нм. Значит, кинезину пришлось бы сделать  $10^8$  шагов, на что потребовалось бы  $10^8$  молекул АТФ и около  $50 \text{ мс} \times 10^8 \approx 5$  суток!! Чтобы от ядра к синапсу протащить одну митохондрию, потребуются работа нескольких кинезинов.

Если в синаптическом окончании скапливается много митохондрий и других везикул, то поток ММ ослабевает. Это, например, видно на транспортной системе нейроспоры [55]. В ней доставленные грузы идут на синтез инавагинаций и рост окончаний самой нейроспоры.

Транспортировать, быть может, повреждённую митохондрию от синаптического окончания к ядру вовсе не надо, так как промежуточный синтез происходит и в депо, куда она попадает. Ингредиенты для её репарации поступают в депо, по-видимому, из миелиновых клеток, расположенных по всей длине аксона. А скорость распространения нейроимпульса и, соответственно, возбуждение синапса вовсе не зависит от скорости шагания ММ, лишь бы в синаптическом окончании был запас везикул с нейромедиаторами.

Мотонейроны человека тоже очень длинные, но они окружены миелиновыми клетками-изоляторами. Поэтому нейроимпульс распространяется по ним от одного ретранслятора к другому с малыми потерями. Ретрансляторы — перехваты Ранвье — расположены на расстоянии нескольких микрометров друг от друга. Но кинезин и динеин должны шагать и по такому длинному мотонейрону. По всей видимости, они не всегда стартуют или финишируют вблизи ядра. Есть указание на то, что фермент, синтезирующий ацетилхолин из ацетата и холина, имеется и в нейроплазме нейрона (в депо), куда он попадает из миелиновых клеток. Проблема энергетики нейрона при участии перехватов Ранвье и возможной спонтанной генерации нейроимпульсов при воздействии флуктуаций рассмотрена в работе [56]. В заключении раздела заметим, что работу ММ нельзя изучать без учёта флуктуаций разного рода.

### 6.3. Роль шумов в работе молекулярных моторов

Как было показано, любой шаг ММ зависит от случайной посадки АТФ в его АЦ. Задача о проникновении АТФ в АЦ рассматривалась Остером [14]. Её анализ дал бы возможность подробно рассмотреть, как включаются силы сорбции по мере проникновения АТФ в АЦ. По всей видимости, это связано с последовательным образованием прежде всего водородных связей.

Процесс разрыва макроэргической связи в АТФ — гидролиз АТФ — также случаен. Строго этот этап дол-

жен рассматриваться с привлечением методов квантовой механики и молекулярной динамики. Последнюю также надо использовать для определения времён выхода продуктов (АДФ и  $\text{P}^-$ ) из кармана АЦ. Здесь задача сводится к проблеме одновременного или последовательного разрыва водородных связей, удерживающих продукты в АЦ. Она до сих пор не решена. Поэтому коэффициент  $\mu$  в моделях ММ определяется практически из экспериментальных данных.

В рассмотренных нами моделях мы напрямую не учитывали тепловые шумы. А для полноты модели это делать необходимо. В работе [47] ставится проблема определения эффективности работы ММ, которая не может быть решена без учёта тепловых шумов, а также размера и формы нагрузки. Заметим, что и сила Стокса при разгоне во время шага должна записываться с учётом этого обстоятельства.

### 6.4. Уточнение параметров, определяющих связь двух двигателей молекулярных моторов

Ещё один вопрос остаётся до конца не решённым. В моделях ММ плохо известны параметры, определяющие связь "ног" моторов с МТ или АФ. В тексте обзора уже упоминалось, что нет надёжных рентгеновских изображений "башмаков", связанных с "рельсами". То же можно сказать и о связи "пасти" миозина V с АФ. Схема взаимодействия "башмаков" кинезина дана в работе [29].

Наиболее полно и наглядно (имеются мультфильмы) прослежены шагания ММ на сайтах [12, 13]. Прослежен шаг оторванного от МТ "башмака" кинезина [31]. Математическую модель динеина с "костылями" ещё требуется создать.

Безусловно, и коэффициент  $K$ , и сама сила упругости  $\tau$  должны подробно вычисляться методами молекулярной динамики, что делается, например, в [40]. Сама зависимость  $\tau(\beta)$  в моделях ММ нелинейна. Это требует уточнения картины фазовых плоскостей моделей. Так, например, делалось в моделях  $\text{F}_1 - \text{ATP}$ азы в [32], что дало возможность описать двухшаговый режим закрытия кармана АЦ. Важно отметить, что в уравнениях (3) коэффициент  $\mu$  должен иметь разные значения для этапа разрыва макроэргической связи в АТФ и для этапа выхода продуктов гидролиза из открытого кармана АЦ.

### 6.5. О коллективной динамике молекулярных моторов

Ещё один важный вопрос: как организуется коллективное и синхронное шагание нескольких ММ, продвигающих один груз большого размера [57, 58]?

ММ работают не только в нейронах, но и в любой клетке. Последнее время уделяется большое внимание организации целой сети кинезинов (см. сайт Фазли Атауллаханова [16] и [58]).

Далее следует проблема организации целой сети ММ [59], и прежде всего миозина, в амёбидных клетках, как это делается в работах [60, 61]. Возникает вопрос о том, как происходила эволюция от стохастической актомиозиновой сети к саркомерам мышц, как при этом возникла регулирующая роль ионов кальция или как возникли коллективно работающие структуры динеина в жгутиках.

При этом до сих пор не ясна роль всех АЦ в диске мотора динеина. Напрашивается аналогия между структурами диска динеина и мотора  $\text{F}_1 - \text{ATP}$ азы, также состоящего из шести сегментов.

Хотелось бы установить чёткую связь между моделями индивидуальных моторов и движением активных частиц в периодических рельефах с наклоном, которые подробно рассматриваются во многих статьях [62–65].

Наконец, нужно проследить процесс синтеза (изготовления) самих молекулярных моторов, определить время их жизни. К этому же кругу вопросов относится и проблема времени жизни митохондрий.

## 7. Заключение

### 7.1. О единстве принципов построения молекулярных моторов

Функциональные схемы и математические модели большинства ММ, обслуживающих нейрон ( $F_0F_1$ -АТФаза, кинезин, миозин V, динеин), построены по одному принципу: все эти ММ состоят из трёх или двух связанных между собой двигателей [4, 66–68], каждый из которых имеет АЦ с карманом, расположенным между двумя субглобулами, скреплёнными "шарниром".

При проникновении молекулы АТФ в АЦ одного из моторов его карман деформируется под действием сил сорбции. Эту деформацию приближённо можно описать уменьшением угла между субглобулами. В свою очередь, движение субглобул одного АЦ создаёт момент, который с помощью кинематической связи напрямую приводит к повороту ротора в  $F_1$ -АТФазе или к повороту "шей", продвигающей груз, в кинезине. Кроме того, при этом создаётся небольшой момент, способствующий срабатыванию второго мотора, связанного с первым,  $F_1$ -АТФазы или "выдёргиванию" задней ноги в кинезине.

В случае же миозина V или динеина момент сил сорбции сначала приводит к возникновению упругой деформации, пропорциональной уменьшению угла между субглобулами в моторе, не связанном с АФ или МТ. И лишь при контакте ноги этого мотора с АФ или МТ энергия, запасённая в упругой деформации, используется для создания момента, продвигающего груз.

Отметим, что если механизмы срабатывания  $F_1$ -АТФазы, кинезина и миозина V достаточно хорошо понятны, то сложное устройство мотора динеина ещё не полностью изучено. В частности, не до конца ясна роль всех шести АЦ в его "барабане". Кроме нейронов, моторы миозина используются "коллективно" в саркомерах мышц [6], а динеина — в жгутиках и ресничках животных и растений [69, 70]. В связи с этим важно понять, как можно использовать разработанные модели индивидуальных ММ для построения моделей их "коллективов".

Отметим также, что в нейроне важную роль играют и такие ММ, как  $Na^+K^+$ -АТФаза (или помпа) и мотор ГТФаза, принимающий участие в строительстве (удлинении) МТ. Структура их математических моделей до сих пор до конца не выяснена. Но и они, безусловно, используют силы сорбции, возникающие при проникновении АТФ или ГТФ в их АЦ. Следует отдельно рассмотреть проблемы транспорта в нейронах вегетативной нервной системы, понять, в чём существенная разница ММ, обслуживающих нейроны и другие живые клетки, например клетки дрожжей.

### 7.2. Проблемы энергетики нейрона и мозга в целом

Энергетике нейрона, или его энергопотреблению, были посвящены раздел 1.3 во введении, где приведены общие

оценки для наиболее распространённых в центральной нервной системе типов нейронов и синапсов, а также раздел 6.2.

Но дело в том, что существует много типов нейронов, существенно отличающихся друг от друга по функциям, строению и размерам: от крупных пирамидальных нейронов коры диаметром до 100 мкм с длинными миелинизированными отростками до крошечных интернейронов около 4 мкм в диаметре. Да и режимы работы нейронов самые разные: от генерации единичных потенциалов действия со средней частотой не выше нескольких импульсов в 1 с до генерации пачек потенциалов действия или режим пейсмекера, когда нейрон генерирует сотни импульсов в 1 с на протяжении длительного времени. Безусловно, потребовался бы специальный обзор, для того чтобы подробно описать энергопотребление каждого типа нейронов.

Существует и другая, не менее значительная проблема — проблема энергетики мозга. Какие энергетические нужды у нейронов, проводящих импульсы, порождаемые органами чувств? (Например, нейроны, обрабатывающие слуховую информацию, должны уметь генерировать потенциалы действия с частотой до 1000 импульсов в 1 с и точностью до нескольких мкс.) Какова энергетика мозга во время сна? Сколько энергии потребляет мозг в целом при получении некоторой порции новой информации с учётом её "ценности"? Сколько тратится энергии, какими разделами мозга и какими нейронами у человека, производящего вычисление? Сколько энергии надо потратить, чтобы сохранять образ, скажем, картину художника Иванова "Явление Христа народу", в памяти в течение 10 лет? — Над этими и сходными проблемами работают исследователи, занимающиеся нейросетями и т.п. Но какова энергетика этих процессов?

**Благодарности.** В процессе работы над обзором авторам посчастливилось взаимодействовать с А.Р. Браже, Н.Г. Гудимчуком, А.В. Карговским. Мы также полезно дискутировали с рядом специалистов: Н.А. Кубасовой, Н.К. Лавровой, А.В. Латановым, Я.Р. Нарциссовым, Е.Б. Постниковым, Г.Ю. Ризниченко, В.А. Тепловым, А.Н. Тихоновым, А.К. Цатуряном, Д.С. Чернавским. Мы благодарны также нашим немецкими коллегам: Л. Шиманскому-Гайеру и В. Эбелингу.

Мы указываем столь полный список наших коллег, чтобы желающим было легче найти нужную информацию.

Работа частично поддержана грантом РФФИ 13-02-01177А и представлена в виде пленарного доклада Ю.М. Романовского на V Всероссийском съезде в Ростове-на-Дону в октябре 2015 г.

## Приложение. Список сокращений

АДФ — аденозиндифосфорная кислота  
 АТФ — аденозинтрифосфорная кислота  
 АФ — актиновый филамент  
 АХ — ацетилхолин  
 АХЭ — ацетилхолинэстераза  
 АЦ — активный центр  
 ГК — голова кинезина  
 ММ — молекулярный мотор  
 МТ — тубулиновая микротрубочка

## Список литературы

- Иваницкий Г Р, в сб. *V Съезд биофизиков России, 4–10 октября 2015 г. Материалы Т. 1* (Ростов-на-Дону: Изд-во Южного федерального ун-та, 2015) с. 26
- Романовский Ю М, Тихонов А Н *УФН* **180** 931 (2010); Romanovsky Yu M, Tikhonov A N *Phys. Usp.* **53** 893 (2010)
- Чернавский Д С, Хургин Ю И, Шноль С Э *Мол. биол.* **1** 419 (1967)
- Чернавский Д С, Чернавская Н М *Белок-машина. Биологические и макромолекулярные конструкции* (М.: Янус-К, 1999)
- Eide J L, Chakraborty A K, Oster G F *Biophys. J.* **90** 4281 (2006)
- Кубасова Н А, Цатурян А К *Усп. биол. хим.* **51** 233 (2011)
- Roberts A J et al. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* **14** 713 (2013)
- Vale R D et al. *Cell* **40** 449 (1985)
- Schnapp B J et al. *Cell* **40** 455 (1985)
- Squire L et al. (Eds) *Fundamental Neuroscience* 3rd ed. (San Diego: Academic Press, 2008)
- Латанов А В *Общая нейрофизиология. Курс лекций* (М.: Изд-во МГУ, 2013)
- R.D. Vale Lab, <http://valelab.ucsf.edu/>
- S.M. Block Lab, <https://blocklab.stanford.edu/>
- G Oster Lab, <http://www.cnr.berkeley.edu/~goster/home.html>
- Leslie A G W, Walker J E *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* **355** 465 (2000); J. Walker Lab, <https://walker.biology.missouri.edu/>
- Гематологический научный центр МЗ РФ. Лаборатория физической биохимии, <http://fazly.ru/index.php/ru>
- Рубин А Б *Биофизика В 3-х т.* (М. – Ижевск: Инст. компьютер. исслед., 2013)
- Murray J D *Mathematical Biology Vol. 1 An Introduction* (New York: Springer, 2002); Пер. на русск. яз.: Мюррей Дж *Математическая биология. Т. 1 Введение* (М. – Ижевск: Инст. компьютер. исслед., 2009)
- Howarth C, Gleeson P, Attwell D *J Cereb Blood Flow Metab.* **32** 1222 (2012)
- Sokoloff L et al. *J. Neurochem.* **28** 897 (1977)
- Jain KK, Fischer B, in *Oxygen in Physiology and Medicine* (Eds K K Jain, B Fischer) (Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1989) pp. 25–53
- Ebeling W, Schimansky-Geier L, Romanovsky Yu M (Eds) *Stochastic Dynamics of Reacting Biomolecules* (River Edge, N.J.: World Scientific, 2002)
- Chikishev A Yu, Kroo S V, Netrebko A V, Netrebko N V, Romanovsky Yu, in *Stochastic Dynamics of Reacting Biomolecules* (Eds W Ebeling, L Schimansky-Geier, Yu M Romanovsky) (River Edge, N.J.: World Scientific, 2002) pp. 206–246
- Chikishev A Yu, Grishanin B A, Shuvalova E V, in *Stochastic Dynamics of Reacting Biomolecules* (Eds W Ebeling, L Schimansky-Geier, Yu M Romanovsky) (River Edge, N.J.: World Scientific, 2002) pp. 247–262
- Sussman J et al. *Science* **253** 872 (1991)
- Reck-Peterson S L, Vale R D, Gennerich A, in *Handbook of Dynein* (Eds K Hirose, L Amos) (Boca Raton, FL: Pan Stanford Publ., 2012) pp. 145–171
- Trybus K M *Cell Mol. Life Sci.* **65** 1378 (2008)
- Schnitzer M J, Visscher K, Block S M *Nature Cell Biol.* **2** 718 (2000)
- Asbury C L, Fehr A N, Block S M *Science* **302** 2130 (2003)
- Sindelar C V, Downing K H *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **107** 4111 (2010)
- Hwang W, Lang M J, Karplus M *Structure* **16** 62 (2008)
- Карговский В, Романовский Ю М, Тихонов А Н *Биофизика* **54** 5 (2009); Kargovsky A V, Romanovsky Yu M, Tikhonov A N *Biophysics* **54** 1 (2009)
- Pogrebnaya A, Romanovsky Yu, Tikhonov A *Fluct. Noise Lett.* **5** L217 (2005)
- Romanovsky Yu M, Kargovsky A V, Ebeling W *Eur. Phys. J. Spec. Top.* **222** 2465 (2013)
- Xing J, Liao J-C, Oster G *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **102** 16539 (2005)
- Романовский Ю М, Карговский А В, Приезжев А В, Трифоненков В П "Внутриклеточная автоволновая гидродинамика и молекулярные моторы", в сб. *Труды XII Международной научно-технической конф. "Оптические методы исследования потоков"* 25–28 июня 2013 г. (М.: Перо, 2013) сс. 1–21
- Visscher K, Schnitzer M J, Block S M *Nature Lett.* **400** 184 (1999)
- Schnitzer M J, Visscher K, Block S M *Nature Cell Biol.* **2** 718 (2000)
- Svoboda K, Block S M *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **23** 247 (1994)
- Craig E M, Linke A H *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **106** 18261 (2009)
- Kikkawa M *J. Cell Biol.* **202** (1) 15 (2013)
- Samara L et al. *Cell* **126** 335 (2006)
- Sarlah A, Vilfan A *Biophys. J.* **107** 662 (2014)
- Allan V *Science* **345** 271 (2014)
- Crossley L et al. *Bull. Math. Biol.* **74** 2032 (2012)
- Лаврова А И, Постников Е Б, Романовский Ю М *УФН* **179** 1327 (2009); Lavrova A I, Postnikov E B, Romanovsky Yu M *Phys. Usp.* **52** 1239 (2009)
- Ebeling W *Eur. Phys. J. Spec. Top.* **224** 1395 (2015)
- Гудимчук Н Б и др. *Природа* (10) 3 (2015)
- Westermann S et al. *Mol. Cell* **17** 277 (2005)
- McIntosh J R et al. *Cell* **135** 322 (2008)
- Stepanova T et al. *J. Neurosci.* **23** 2655 (2003)
- Kuznetsova I A, Kuznetsov A V *Comput. Meth. Biomech. Biomed. Eng.* **18** 1485 (2015)
- Karamched B R, Bressloff P K *Biophys. J.* **108** 2408 (2015)
- Doodhi H et al. *Curr. Biol.* **24** 322 (2014)
- Потапова Т В и др. *Биол. мембраны* **28** (3) 45 (2011)
- Brazhe A R et al. *Interface Focus* **1** 86 (2010)
- Rai A K et al. *Cell* **152** 172 (2013)
- Furuta K et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **110** 501 (2013)
- Новиков К А Романюха А А, в сб. *Труды XII Всерос. совещ. по проблемам управления. ВСПУ-2014, Москва 16–19 июня 2014 г.* (М.: ИПУ РАН) с. 6595
- Романовский Ю М, Теплов В А *УФН* **165** 555 (1995); Romanovskii Yu M, Teplov V A *Phys. Usp.* **38** 521 (1995)
- Dembo M *Biophys. J.* **55** 1053 (1989)
- Hänggi P, Marchesoni F *Rev. Mod. Phys.* **81** 387 (2009)
- Romanczuk P et al. *Eur. Phys. J. Spec. Top.* **202** 1 (2012)
- Romanczuk P et al. *Chaos* **21** 047517 (2011)
- Hennig D et al. *Phys. Rep.* **586** 1 (2015)
- Трифоненков В П, Карговский А В *Компьютерные исследования и моделирование* **6** 747 (2014)
- Kargovsky A V, Romanovsky Y M, Trifonenkov V P, in *Materials of Intern. Symp. "Biological Motility: New Facts and Hypotheses"* (Pushchino: ITEB RAS, 2014) pp. 106–108
- Карговский А В, Романовский Ю М, Трифоненков В П, Трифоненков А В *Лекции по нейроинформатике* (М.: НИЯУ МИФИ, 2015) сс. 156–184
- Метелина А Л *Усп. биол. хим.* **41** 29 (2001)
- Roberts A J et al. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* **14** 713 (2013)

## Energetics and stochastic dynamics of intraneuron transport

**Yu.M. Romanovsky.** *Lomonosov Moscow State University, Faculty of Physics, Leninskie gory 1, str. 2, 119991 Moscow, Russian Federation. E-mail: yuromanovsky@yandex.ru*  
**V.P. Trifonenkov.** *National Research Nuclear University "MEPhI", Kashirskoe shosse 31, 115409 Moscow, Russian Federation*

Walking molecular motors performing various functions in living cells are reviewed, including kinesin, myosin V and dynein. These motors ensure the transport of neuromediators in neurons and are therefore crucial for the interaction between the hundred billion of brain cells. Functional schemes based on these motors are presented, and corresponding mathematical models are constructed as systems of two coupled FitzHugh–Nagumo equations. However, polynomials describing the moments of force are of high order and nearly N-shaped. Model parameters are determined from motor functional schemes that are based on data from X-ray crystallography, cryogenic electron microscopy, laser tweezer measurements and fast point marker based videomicroscopy. Basic data on neuron energetics are summarized.

**Keywords:** neuron, molecular motors, kinesin, myosin V, dynein, adenosine triphosphate (ATP), active site

PACS numbers: **87.10.–e**, 87.16.Nn, 87.19.L–

Bibliography — 70 references

*Uspekhi Fizicheskikh Nauk* **186** (2) 125–145 (2016)

DOI: 10.3367/UFNr.0186.201602b.0125

Received 12 October 2015, revised 11 November 2015

*Physics – Uspekhi* **59** (2) (2016)