

İskelet kaslarındaki kuvvet üretim mekanizmasının Huxley tipi kas modelleriyle incelenmesi

INVESTIGATION OF FORCE GENERATION MECHANISM IN SKELETAL MUSCLES THROUGH HUXLEY-TYPE MUSCLE MODELS

 Faruk ÖRTEŞ¹,  Yunus Ziya ARSLAN²

¹ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Mühendislik Fakültesi, Makine Mühendisliği Bölümü, Avcılar, İstanbul, Türkiye

² Türk- Alman Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Robotlar ve Akıllı Sistemler Anabilim Dalı, Beykoz, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Hareketin gerçekleştirilmesinde birincil rol oynayan ve lokomotor sistem bileşenlerinden olan iskelet kasları, kasılma esnasında çeşitli biyokimyasal ve mekanik süreçler sonucunda kuvvet üretirler. Kas kuvvetlerinin çeşitli deneysel veya klinik amaçlar için bilgisayar ortamında benzetiminin (simülasyonunun) yapılabilmesi amacıyla matematiksel kas modelleri kullanılmaktadır. Kas modellerinin, gerçek kas kuvvetlerini yüksek doğrulukla üretebilmeleri modellemede esas alınan varsayımlarla yakından ilişkilidir.

Yapısal modeller olarak da bilinen Huxley tipi kas modelleri, kasılma esnasındaki biyokimyasal ve mekanik etkileşimleri esas alarak kuvvetin yanı sıra çeşitli kas karakteristiklerinin de hesaplanmasında kullanılan matematiksel modellerdir. Çapraz köprü teorisine dayanan ve kas yapısındaki filamentlerin etkileşimi üzerine kurulu bu modeller, halen deneysel çalışmaların da etkisiyle, modifiye edilmeye ve geliştirilmeye devam edilmektedir. Kas modellerinin yapısını, kullanılan varsayımları ve bu modellerin kabiliyetlerini anlamak, gerçeğe yakın kas kuvvetlerinin ve kasın dinamik karakteristiklerinin yeniden üretimi açısından önem arz etmektedir. Bu derleme makalede, Huxley tipi matematiksel kas modellerinin yapı ve özellikleri ile ürettikleri kuvvet cevapları, deneysel olarak elde edilen kas karakteristiklerini kestirmedeki performansları açısından incelenmiştir. Bu amaç doğrultusunda, çalışmada bir Huxley modeli kullanılarak farklı kasılma durumları için kas kuvvetleri elde edilmiş ve model performansları değerlendirilmiştir.

Ayrıca Huxley tipi modellerde gerçekleştirilen değişimler sunulmuş, modellerin avantaj ve dezavantajlarının yanı sıra hangi tür çalışmalar için elverişli oldukları da ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kas kuvvetleri, Kas modelleri, Huxley tipi modeller, Çapraz köprü modelleri, Kayan filamentler teorisi.


ABSTRACT

Skeletal muscles, which are the components of the locomotor system and play a primary role in the movement, produce force as a result of various biochemical and mechanical processes during contraction. Mathematical muscle models are used to simulate muscle forces in silico for various experimental or clinical purposes. The ability of muscle models to produce actual muscle forces with high accuracy is closely related to the assumptions adopted in the modeling.

Faruk ÖRTEŞ

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Mühendislik Fakültesi, Makine Mühendisliği Bölümü, Avcılar, İstanbul, Türkiye

E-posta: faruk.ortes@iuc.edu.tr

 <https://orcid.org/0000-0003-4802-3810>

Huxley-type muscle models, also known as structural models, are mathematical models used to calculate various muscle characteristics as well as force based on biochemical and mechanical interactions during contraction. These models, which are based on the cross-bridge theory and the interaction of the filaments in the muscle structure, are still being modified and developed through experimental studies. Understanding the structure of muscle models, the employed assumptions, and the capabilities of these models are important for reproducing the realistic muscle forces and dynamic characteristics of muscle. In this review article, the structure and properties of Huxley-type mathematical muscle models and their force responses are examined in terms of their performances in predicting experimentally obtained muscle characteristics. For this purpose, muscle forces were obtained for different contraction conditions using a Huxley model and the model performance was evaluated in the study. In addition, the changes in Huxley-type models are presented, and the kinds of works, for which are suitable, were introduced besides the advantages and disadvantages of the models.

Keywords: Muscle forces, Muscle models, Huxley-type models, Cross-bridge models, Sliding filament theory.

İskelet kasları lokomotor sistemin bileşenlerindedir ve istemli hareketin gerçekleştirilmesinde temel görevleri gerçekleştirirler. Bu sebeple kasların yapı, fonksiyon ve etkileşimlerini anlamak organizmanın hareketini ve bunlara bağlı olan diğer birçok parametreyi (güç, performans, yaranma vb.) kavramak açısından gereklidir. İskelet kaslarının çeşitli koşullar altında nasıl davrandıkları, ne tür kuvvet cevapları ürettikleri ve aktiviteleri esnasındaki enerji ve ısı değişimleri uzun zaman boyunca araştırmacılar tarafından incelenmiştir (1-4). Mikro ölçekteki kas üniteleri içinde gerçekleşen yapısal aktiviteleri ve hem kimyasal hem de mekanik etkileri göz önüne alan kayan filamentler hipotezi (*sliding filament hypothesis*), kas kasılmasını açıklamak için kullanılan referans yaklaşımdır (5-6). Bu hipoteze göre kas kasılması, kas lifleri içerisinde birbirine paralel biçimde ve iç içe geçmiş şekilde uzanan filamentlerin birbirlerine göre hareketleri sonucu meydana gelir. Kasların en küçük kuvvet üreten fonksiyonel üniteleri olan sarkomerleri oluşturan yapılardan olan miyozin (kalın filament) ile aktin (ince filament) moleküllerinin birbirleriyle etkileşim içerisinde hareket etmesi sonucu, kuvvet üretilir (7).

Kas kasılmasının ardındaki mekanizma ve matematiksel ilişkiler daha sonra Huxley tarafından çapraz

köprü teorisi (*cross-bridge theory*) olarak bilinen hesaplamalı bir modelle açıklandı (8). Çapraz Köprü Modelinde kullanılan temel varsayımlar şunlardır:

1)Kas kasılması miyozin ve aktin miyofilamentlerinin birbirine göre kayması ile gerçekleşir,

2) Kuvvet- üretimi ve miyofilamentlerin kayması, aktin-miyozin moleküllerinin etkileşimi ve çapraz köprü oluşumu sonucu meydana gelir ve bir çapraz köprü ancak aktin molekülüne bağlı iken kuvvet üretir,

3)Aktin-miyozin etkileşimi ATP'nin hidrolizi ya da parçalanması ile ilişkilidir ve çapraz köprüler bu ilişkilerin ifade ettiği çeşitli biyokimyasal durumlarda bulunabilirler. Bu varsayımlar kullanılarak geliştirilen kas modelleri kas kasılmasının mekanik özelliklerini ortaya koymak ve deneysel olarak gözlenen birçok fenomeni anlamak için kullanılmışlardır (9).

Kas modelleri, kasların yapı, fonksiyon ve işleyişlerinin anlaşılmasında kullanılan önemli araçlar olmuşlardır (10-11). İskelet kasları için geliştirilen kas modelleri genel olarak üç gruba ayrılır (12):

1) Hill tipi (reolojik) modeller (13),

2) Huxley tipi (yapısal) modeller (8-14) ve

3) Anatomi tabanlı modeller (15-16).

Hill tipi modeller, kas-tendon kompleksinin matematiksel temsilinde sıklıkla kullanılırlar ve kas-iskelet sisteminin çalışılmasında en yaygın kullanılan modellerdir (17-20). Hill tipi kas modelleri, genel olarak kasların hız-kuvvet ilişkisine dayanır ve çoğunlukla kasların yapısal özelliklerini ihmal ederken hesaplama yüklerinin azaltılması açısından avantaj sağlarlar(21). Anatomi tabanlı modeller ise, kas yapısının iki ya da üç boyutlu koordinat sisteminde temsil edilebilmelerini sağlamak amacıyla biyomekanik çalışmalarda kullanılırlar(22). Huxley tipi veya diğer adıyla çapraz köprü modelleri ise moleküler ve sarkomer seviyesindeki kuvvet cevaplarının hesaplanmasında kullanılırlar.

Bu çalışmada, Huxley tipi matematiksel kas modellerinin yapıları ve deneysel kas kuvvetlerinin hesaplanmasında gösterdikleri performanslar incelenmiştir. Bunun için iki-durumlu (*two-state*) bir Huxley modeli kullanılarak kas kuvvetleri hesaplanmış ve literatürdeki modellerden elde edilen kuvvet cevapları ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada bu tip modellerde çeşitli kas özelliklerinin simüle edilebilmesi için kullanılan varsayımlar ile modellerin avantaj ve dezavantajları da tartışılmıştır.

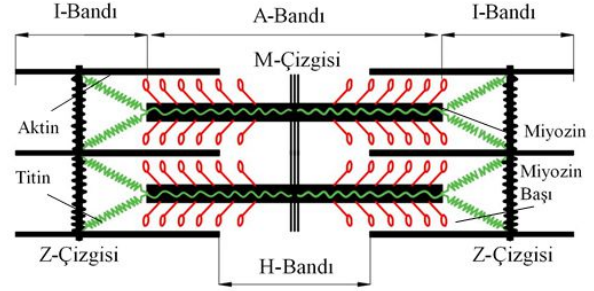
Huxley Tipi (Yapısal) Kas Modeli

Modellerin Biyolojik, Biyomekanik ve Matematiksel Altyapısı

İskelet kasları, oldukça hiyerarşik bir yapıya sahiptirler. Bir iskelet kası makro ölçekten mikro ölçeğe doğru kas, kas demeti (*fascicle*), kas lifi (*fiber*), miyofibril ve sarkomer yapılarını içerir. Ayrıca bu yapıların bağlantı ve etkileşimini sağlayan fascia, epimisyum, perimisyum, endomisyum ve sarkolemma gibi bağ dokular (*connective tissues*) bulunur. Bu karmaşık yapı içinde kendini tekrar eden ve kuvvet üreten en küçük üniteler sarkomerlerdir. Sarkomerlerin farklı sayılarda seri bir biçimde birbirine bağlantısı ile miyofibril yapılar oluşurken, miyofibrillerin paralel biçimde birbirlerine bağlantısı ile kas lifleri oluşur. Sarkomerler iki z-çizgisi arasında birbirine paralel biçimde uzanan miyozin ve aktin filamentlerinin oluşturduğu birimlerdir (Şekil 1a).

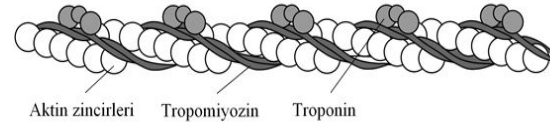
Şekil 1-a

Şekil 1. a-b-c-d. İskelet kaslarındaki sarkomer yapısı ve bileşenleri. a) Birbirine paralel bağlı iki sarkomer ve miyofilamentler, b) Aktin, c) Miyozin, d) Titin



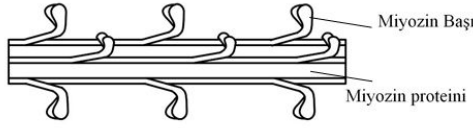
Sarkomer yapısındaki protein moleküllerinin organizasyonu H, A ve I bantlarınının olduğu bir yapı ortaya çıkarır (Şekil 1a). Kasılma esnasında miyozin filamentinin boyunun sabit kalması ile hem kas boyunun değiştiği dinamik kasılmalarda hem de sabit kaldığı izometrik kasılmalarda A-bandı sabit uzunlukta kalır. Miyozin filamenti yüksek anizometrik ve refraktif özelliklere sahip olup sarkomer merkezinde konumlanmıştır. Üzerindeki miyozin başları sayesinde çapraz köprüler (*cross-bridges*) kurulabilmektedir (Şekil 1c).

Şekil 1-b



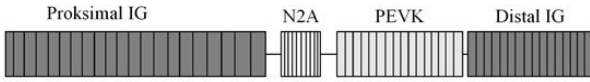
Çapraz köprüler, aktin filamenti üzerindeki ilgili bölgelere bağlanarak bu proteini sarkomer merkezine doğru (M çizgisi) çekebilmektedir (23). Miyofilamentlerin hareketleri ile sarkomer üzerindeki H ve I bantlarının boylarında değişimler meydana gelir. Aktin filamenti, I bandı içinde gözlemlenebilen ve üzerindeki troponin-tropomiyozin yapıları sayesinde çapraz köprülerin kurulmasını sağlayan ince proteinlerdir (Şekil 1b).

Şekil 1-c



Aktin-miyozin etkileşimi ve çapraz köprü oluşumunun gerçeğiği bölgeler *overlap* (üst üste binme veya bağlanma) bölgesi olarak adlandırılır ve kasın ürettiği kuvveti belirlemektedir (24-25). Kasılma esnasında özellikle overlap bölgesinin ortadan kalktığı durumlarda rol alan titin filamenti ise Z çizgisinden M çizgisine kadar uzanır. Titin filamentinin birçok farklı alt bölgeden oluştuğu ve sarkomer yapısının stabilizasyonunu sağladığı kabul edilmektedir (Şekil 1d).

Şekil-1d

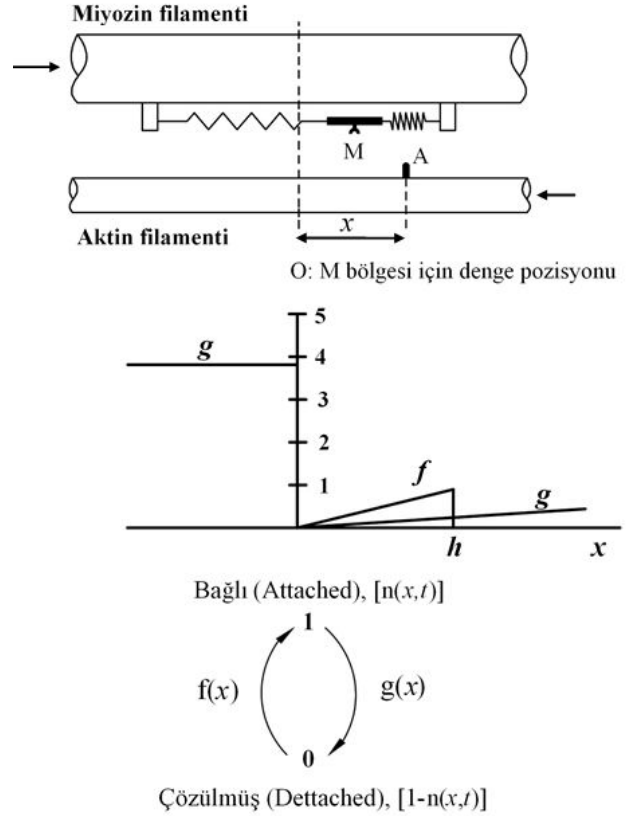


Sarkomer içinde kalsiyum ve ATP etkileri ile çapraz köprüler bağlanma ve çözülme gerçekleştirerek çevrimsel olarak kuvvet üretebilmektedir. Bu fizyolojik aktivitelerin niceliksel ve matematiksel olarak formülasyonu ise kas kuvvetlerinin sarkomer seviyesindeki simülasyonu ile mümkün olmaktadır. Bir kas modelinden beklenen çıktılar, kasılma sırasındaki hız-kuvvet ilişkisini açıklayabilmek, izometrik kuvvet üretimini simule edebilmek, kasılma-enerji ilişkisini açıklayabilmek ve kasların deneysel olarak gözlemlenebilen bir takım özelliklerini karakterize edebilmektir (23-26-27).

Huxley tipi yapısal modellerin ilk versiyonu olan 1957 modelinde miyozin filamentinden uzanan miyozin başlarının aktin filamentine bir elastik yay gibi bağlantı gerçeğiştirdiği varsayılır (Şekil 2).

Huxley tipi (1957) kas modelinin şematik gösterimi, oran fonksiyonları ve durumlar arası geçişler

Şekil-2



(M: miyozin başı, A: aktin bağlanma bölgesi, f : bağlanma oran fonksiyonu ve g : çözülme oran fonksiyonu, $n(x,t)$: bağlı çapraz köprülerin dağılımı)

Miyozinin bağlanma noktası olarak referans alınan M noktası, serbest iken denge konumu etrafında salınım hareketi (*Brownian motions*) gerçeğiştir. M noktasının en yakınındaki aktin bağlanma bölgesi (*binding site-Anoktası*), denge konumundan x mesafesinde bulunur. Miyozin (M) için denge konumu aynı zamanda sıfır kuvvet konumu olarak da bilinir. Çapraz köprüler, A noktası etrafında herhangi bir x mesafesinde bağlanma gerçeğiştirebilir; ancak sınırlanmış bağlanma mesafesinden (h) büyük x değerlerinde çapraz köprülerin oluşmadığı varsayılır. Bir çapraz köprünün belirli bir zaman anında sadece bir A noktası ile bağlanabileceği kabul edilir. Ayrıca bir çapraz köprünün bağlanma ve

çözülme durumlarından birinde bulunabileceği ve bu durumlar arasında anlık geçişler yaparak kuvvet çevrimleri meydana getirdikleri formülasyonun altında yatan esastır (7-14).

Herhangi bir zaman anında x mesafesinde bulunan ve bağlı olan çapraz köprülerin dağılımı $n(x, t)$ olarak ifade edilirse, birinci mertebeden kinetik denklem çapraz köprülerin sürekli olarak bağlanma ve çözümlerini ifade eder. Bağlı olan çapraz köprü popülasyonunun bulunması için oran fonksiyonlarını da içeren diferansiyel denklem (denklem 1) başlangıç ve sınır şartları dikkate alınarak çözülür.

Bir A ve M noktasının bağlanarak çapraz köprü oluşturmasında f (bağlanma) oran fonksiyonu etkilidir. Oluşturulan çapraz köprü ATP etkisiyle bozularak çözülme meydana gelir ve bunda etkili olan ise g (çözülme) oran fonksiyonudur. Denge konumu, O noktasının sağında oluşan çapraz köprüler pozitif deplasman ve dolayısıyla kuvvetin etkisiyle kısılma meydana getirirken O denge konumunun solundaki çapraz köprüler uzamada etkilidir. Oran fonksiyonları denge konumu etrafında asimetrik karakter gösterdiğinden bağlanma olayı ve çapraz köprülerin oluşumu f oran fonksiyonu ve buradaki etkili parametre olan h mesafesi ile sınırlandırılmıştır.

Çapraz köprülerin gösterdikleri bağlanma ve çözülme çevrimleri ve bunların formülasyonu ile bağlı olan çapraz köprülerin dağılımları bulunabilmektedir. Huxley'in 1957 çapraz köprü modelinde, aktin-miyozin etkileşimi birinci mertebeden kinetik bünye denklemi ile ifade edilir (7):

$$\frac{\partial n(x, t)}{\partial t} - v(t) \frac{\partial n(x, t)}{\partial x} = f(x)(1 - n(x, t)) - g(x)n(x, t) \quad (1)$$

Denklem 1'de $n(x, t)$ bağlı olan çapraz köprülerin dağılımını, f ve g oran fonksiyonlarını ve $v(t)$ de kasılma hızını gösterir. Sarkomer uzunluğu s , birim hacim başına toplam çapraz köprü sayısı m , aktin bölgeleri arası mesafe l ve miyozin rijitliğinin k sabiti ile gösterildiği bir durumda,

$$F_{cb} = \int_{-\infty}^{+\infty} xkn(x, t)dx \quad (2)$$

$$P(t) = \frac{mks}{2l} \int_{-\infty}^{+\infty} xn(x, t)dx \quad (3)$$

çapraz köprülerin ürettiği kuvvet (denklem 2) ile bir yarım sarkomerdeki toplam gerilme (denklem3) hesaplanabilmektedir. Bir ATP molekülünün hidrolizi ile ortaya çıkan enerji (e) bilindiğinden birim hacimde ortaya çıkan

$$\dot{E}(t) = \frac{me}{l} \int_{-\infty}^{+\infty} f(x)(1 - n(x, t))dx \quad (4)$$

enerji oranı, şeklinde ifade edilir. Kinetik bünye denkleminin çözümü için gerekli oran fonksiyonları Huxley tarafından lineer biçimde tanımlanmıştır.

$$f(x) = \begin{cases} 0, & x < 0 \\ f_1x/h, & 0 \leq x \leq h \\ 0, & x > h \end{cases} \quad (5)$$

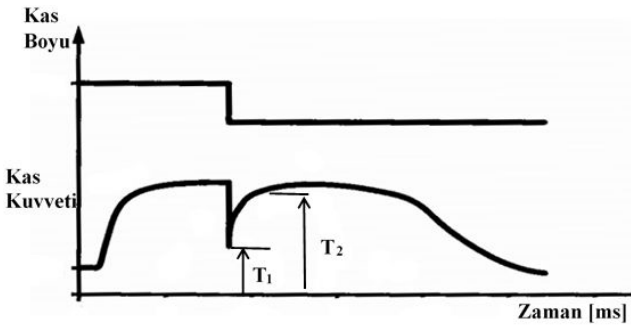
$$g(x) = \begin{cases} g_2, & x \leq 0 \\ g_1x/h, & x > 0 \end{cases} \quad (6)$$

Başlangıç ve sınır koşulları ile birlikte farklı tip kaslar için deneysel verilerden seçilen f_1 , g_1 , g_2 parametreleri ile tanımlanan f ve g oran fonksiyonları kullanılarak kinetik bünye denklemi adi (*ordinary*) diferansiyel denklem biçiminde sayısal olarak çözülebilmektedir. Kas boyunun sabit kaldığı izometrik kasılmalar ile dinamik (eksantrik ve konsantrik) kasılmalar simüle edilerek $n(x, t)$ dağılımları ve modellerin ürettikleri kontrol cevapları test edilebilmektedir. Benzer şekilde belirli bir zamanda bağlı olan çapraz köprü sayısı ile ilişkili olan rijitlik de hesaplanabilen bir diğer parametredir.

Huxley Tipi Modellerde Geliştirmeler ve Çoklu Durum Modelleri

Modellerin ilk hali oldukça kullanışlı olmasına rağmen bir takım deneysel kas karakteristiklerini yansıtmakta yetersiz performans sergilemişlerdir. Bu karakteristiklerden bir tanesi de kasların kısa ve hızlı boy değişimlerinden sonra gösterdikleri toparlanma kuvvetlerinin hızlı bir şekilde boy değişikliği öncesine ulaşmasıdır. Bir iskelet kasının hızlı bir şekilde kısalması sonrası ürettiği kuvvet düşer; ancak çok kısa bir zaman içerisinde kısalma öncesi kuvvete tekrar ulaşılır. Mevcut iki durumlu (bir bağlanma ve bir çözülme durumu içeren) modelde çapraz köprülerin bağlanma ve çözülmesi için gerekli çevrim toparlanma kuvveti ve hızını açıklamakta yetersiz kaldığından Huxley ve Simmons tarafından üç durumlu (iki bağlanma durumu ve bir çözülme durumu) kas modeli önerilmiştir (14) (Şekil 3).

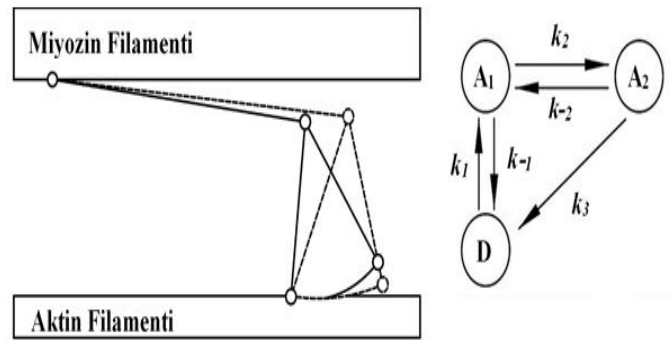
Şekil-3 İskelet kaslarında boy değişikliği sonrası izometrik kuvvette görülen hızlı toparlanma (T1: Kısalma sonrası görülen minimum kuvvet, T2: Hızlı toparlanma periyodu sonrasında ulaşılan kuvvet değeri).



1957 Huxley modelinde bir çapraz köprü, bağlanmış veya çözülmüş durumda olduğu kabul edilir ve hızlı bir kısalma sonrası çok sayıda çapraz köprünün belirli bir zaman içinde çözülmesi ve tekrar bağlanması gerekir. Ancak kullanılan bağlanma oran fonksiyonları kasların bu hızlı cevaplarına kısalma öncesindeki kuvvete ulaşılmasında yavaş bulunmuştur. Buna bağlı olarak oran fonksiyonları Hill denklemi olarak da bilinen kuvvet-hız ilişkisini sağlamadıkları için, Huxley ve Simmons çapraz köprülerin farklı durumlarda bağlı olabileceği model

modifikasyonunu önermişlerdir (14). Önerilen modelde, bağlı çapraz köprü rotasyon hareketi ile elastik kısmın uzunluğunu değiştirerek çapraz köprü tarafından üretilen kuvveti hızlıca artırır ve boy değişikliği sonrası hızlı toparlanma meydana gelir (Şekil 4). Huxley 1971 modelinin şematik gösterimi.

Şekil-4 Çapraz köprünün rotasyon ile ürettiği kuvveti değiştirmesi (solda) ve durumlar arası geçişler (sağda) (A1 ve A2: Bağlanma durumları, D: Çözülme durumu, k: oran fonksiyonları)



İki bağlanma ve bir çözülme durumu öngören Huxley modeli farklı deneysel özelliklerin modellere entegre edilmesi amacıyla farklı sayılarda durumların modele dahil edilmesi çalışmalarının temelini oluşturmuştur. Üç durumlu modelde bağlı ve bağlı olmayan çapraz köprü popülasyonlarına etki eden en önemli parametreler geçiş oran fonksiyonlarıdır. İlk modelden farklı olarak lineer olmayan ve belli mesafeler için tanımlanan oran fonksiyonları üretilen kuvvetin karakteristiği ile yakından ilgilidir.

Üç-durumlu bir çapraz köprü modeli için kinetik diferansiyel denklem her bir durum için oran fonksiyonları da göz önüne alınarak ayrı ayrı oluşturulabilmektedir (26). Önerilen çok durumlu modelde $k1(x)$, $k2(x)$, $k-1(x)$, $k-2(x)$ ve $k3(x)$ oran fonksiyonları ve $v(t)$ kasılma hızı olmak üzere,

$$\frac{\partial A_1(x,t)}{\partial t} - v(t) \frac{\partial A_1(x,t)}{\partial x} = k_1(x)D(t) + k_{-2}(x)A_2(x,t) - (k_{-1}(x) + k_2)A_1(x,t) \quad (7)$$

$$\frac{\partial A_2(x,t)}{\partial t} - v(t) \frac{\partial A_2(x,t)}{\partial x} = k_2(x)A_1(x,t) - (k_{-2}(x) + k_3)A_2(x,t) \quad (8)$$

$$\frac{dD(t)}{dt} = \int_{-\infty}^{+\infty} [k_{-1}(x)A_1(x,t) + k_3(x)A_2(x,t) - (k_1(x)D(t))]dx \quad (9)$$

bağlı ve çözülmüş halde bulunan çapraz köprü dağılımları hesaplanabilir. Kas kuvvetleri ise bağlı olan çapraz

$$F_{cb} = \int_{-\infty}^{+\infty} xk(A_1(x,t) + A_2(x,t))dx$$

Bu modeller daha sonra farklı deneysel kas özelliklerinin açıklanması amacıyla farklı sayılarda bağlanma ve çözülme durumları içerecek şekilde modifiye edilmişlerdir (27). Geliştirilen çok durumlu Huxley tipi modellerde farklı sayılarda bağlanma (*attached*) ve çözülme (*detached*) durumları ile aktin-miyozin ve ATP çevrimlerinin biyokimyasal olarak gerçekçi biçimde ifade edilmesi amaçlanmıştır. Aynı zamanda kas boylarında meydana gelen hızlı değişimlerden hemen sonra ortaya çıkan kuvvet/gerilme karakteristiklerinin anlaşılması için her bağlanma ve çözülme durumlarındaki zaman bağımlı mekanik ilişkilerin de ortaya çıkarılması hedeflenmiştir.

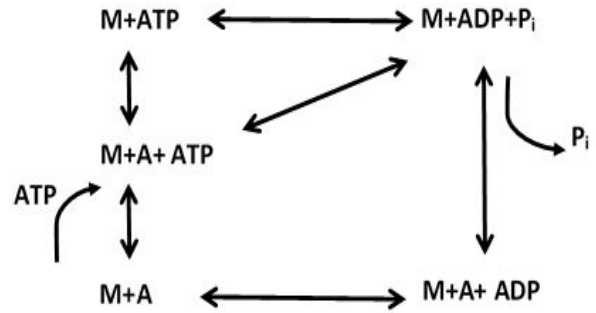
Doğal olarak durumlar arasındaki termodinamik ve enerji bakımından nasıl farklar bulunduğu da incelenmektedir (28). Çok durumlu modellerde farklı bağlanma durumları oldukça farklı karakterlerde mekanik özellik sergiler (29). Beş-durumlu modelde zayıf bağlı ($M+A+ADP+P_i$) ve güçlü bağlı ($M+A+ADP$) durumlar ve farklı karakterlerdeki çözülme durumları ($M+ADP+P_i$), kasılma sonucu ortaya çıkan çapraz köprü popülasyonuna ve kuvvete etki eder (30) (Şekil 5).

köprüler tarafından üretildiği için üç durumlu modelde çapraz köprü kuvvetleri aşağıdaki gibi hesaplanır;

$$(10)$$

Beş-durumlu Huxley modelinde biyokimyasal çevrimlerin şematik gösterimi

Şekil-5



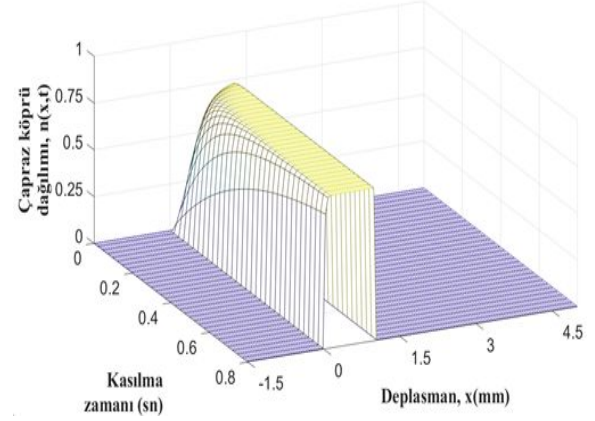
(A: Aktin, M: Miyozin, ATP: Adenozin Trifosfat, ADP: Adenozin Difosfat, P_i = Fosfat).

Modelleme yaklaşımlarında tüm çapraz köprüler, lineer elastik olarak kabul edilir ve daha önce tanımlanan durumlardan birinde bulunduğu kabul edilerek aktin filamentinin bağlanma bölgesine göre konumu ile serbest enerjilerinde değişim sağlayarak, durumlar arasında geçiş yapar. Tüm çapraz köprülerin geçişlerini denetleyen denklem takımları ile aktif biçimde kasılan iskelet kaslarında kuvvet üreten çapraz köprü popülasyonları hesaplanabilmektedir (31).

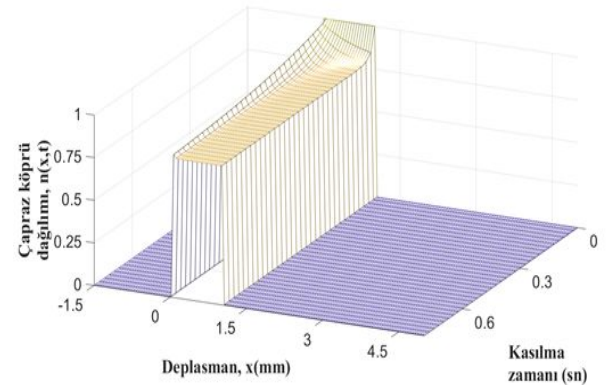
TARTIŞMA

Çapraz köprü modelleri içerdikleri kinetik denklemlerin sayısal çözümleri ile çeşitli kas karakteristiklerinin elde edilmesini sağlarlar. İki durumlu (1957) Huxley modelinin başlangıç ve sınır koşulları altında sayısal yöntemlerle çözümünden elde edilen bağlı çapraz köprü dağılımları, kasılma esnasında farklı deplasmanlardaki çapraz köprülerin oranını ve zamanla bu orandaki değişimleri göstermektedir. Sayısal çözüm için başlangıçta bütün çapraz köprülerin serbest (çözülme durumunda) olduğu kabul edilen izometrik kasılma sonuçları ve başlangıçta bütün çapraz köprülerin bağlı (bağlanma durumunda) olduğu kabul edilen izometrik kasılma sonuçları izometrik kas kuvvetlerinin nasıl meydana geldiğini göstermektedir (Şekil 6).

Şekil 6-a



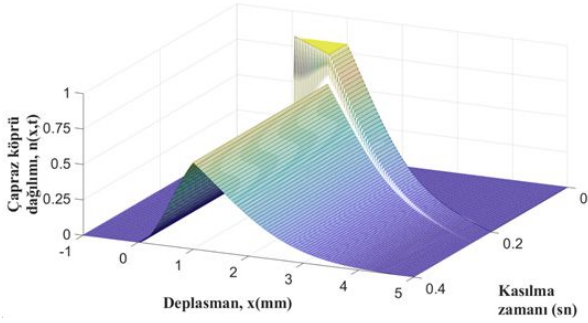
Şekil 6-b



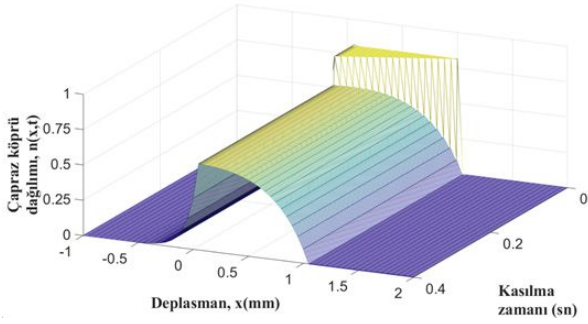
Şekil 6.a-b. İzometrik kasılma ($v=0$ mm/s) için çapraz köprü dağılımları (a) Başlangıçta tüm çapraz köprüler serbest halde, b) Başlangıçta tüm çapraz köprüler bağlı halde]

Huxley tipi modeller kullanılarak kasların dinamik ve istemli olarak ürettikleri dağılımlar, kuvvetlerin kestirimine imkan verir. Özellikle kas boyunun değiştiği eksantrik (kas boyunun uzadığı) ve konsantrik (kas boyunun kısaldığı) kasılmalar için dağılımların karakteri oldukça farklıdır (Şekil 7).

Şekil 7-a



Şekil 7-b



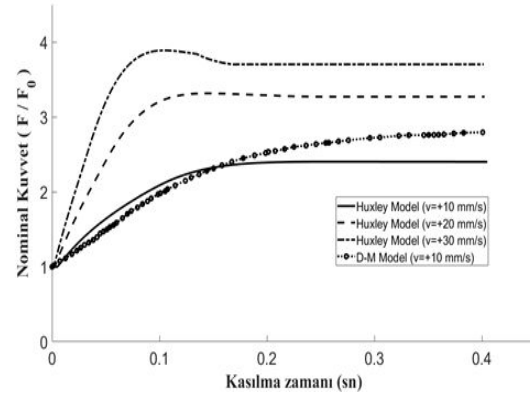
Şekil 7. a-b. Dinamik kasılmalar için çapraz köprü dağılımlarındaki değişim [a] Eksantrik kasılma ($v=+20$ mm/s), b) Konsantrik kasılma ($v=-20$ mm/s)

Oran fonksiyonlarını belirleyen ve ele alınan kas birimine göre modifiye edilebilen parametreler model performansları üzerinde oldukça etkilidir. Model performansının göstergelerinden olan bağlı çapraz köprü dağılımları başlangıçta uniform olarak seçilmiştir ve dinamik kasılma koşulları için elde edilen bu dağılımlar, literatürdeki çalışmalarla uyumludur (32). Çeşitli sebeplerle çapraz-köprü kinetiğinin değişebildiği ve durumlar arasında geçiş oranlarının ve fonksiyonlarının da bu değişimlerden etkilendiği bilinmektedir. Sonuçlar, durumlar arası geçişlerdeki değişimlerin de uyarlanabildiğini ve modellere yansıtılabildiğini göstermektedir (33).

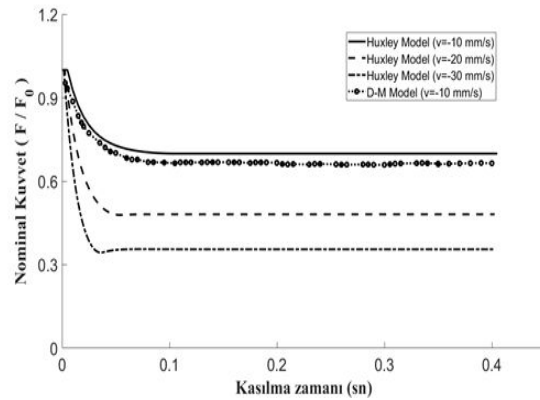
Kas kuvvetlerinin yanında deneysel olarak bulunan çapraz köprü rijitliği, miyofibril veya fiber çapı

gibi kasılma parametreleri kullanılarak kas kesitinde ortaya çıkan gerilme hesaplanabilmektedir. Dinamik kasılmalar için referans alınan değerlerden olan nominal kuvvet ve gerilme de bu şekilde hesaplanmaktadır (34). Esas olarak dinamik kas kuvvetlerinin maksimum izometrik kas kuvvetine oranı olarak ifade edilen nominal kuvvetler de dağılımlar gibi farklı dinamik şartlar için farklı davranışlar göstermektedir. Modelin farklı kasılma hızları için ürettiği nominal kuvvet cevapları aynı zamanda çapraz köprülerin filament hızlarına duyarlılıklarının sonucunu göstermektedir (Şekil 8).

Şekil- 8a



Şekil- 8b



İki durumlu bir Huxley modelden elde edilen nominal kuvvetlerin farklı kasılma hızları için ($v=\pm 10$ mm/s, $v=\pm 20$ mm/s, $v=\pm 30$ mm/s) eksantrik (a) ve konsantrik (b) kasılma durumlarındaki değişimleri ve D-M model ile karşılaştırılması

Kas kuvvetlerinin hesaplanmasında kullanılan yaklaşımlardan biri olan dağılım-moment (*distribution-moment veya D-M model*) metodu ile elde edilen kas kuvveti iki durumlu ve klasik oran fonksiyonları kullanan Huxley model ile karşılaştırılmıştır (34,36). Hem eksantrik hem konsantrik kasılma koşulları için aynı kasılma hızlarında iki model de büyüklük ve örüntü olarak örtüşen kas kuvveti cevapları üretmişlerdir (Şekil 8).

Huxley tipi modeller kullanılarak kasların deneysel olarak gözlemlenen çeşitli özelliklerinin araştırılması mümkün olmuştur. İskelet kaslarının gösterdiği kuvvet-hız ilişkisi çapraz köprü teorisi ile gösterilebilen özelliklerden biridir (3-7). Kas yapısındaki biyokimyasal ve mekanik reaksiyonlar zamana duyarlıdır ve bunlara bağlı olarak çapraz köprülerin bağlanma-çözülme reaksiyonları da zamana bağlıdır. Dolayısıyla filamentlerin birbirlerine göre hızlı hareketi ile çapraz köprüler için yeterli bağlanma zamanı olmadığından görece düşük kuvvetler üretilir. Bu durum, modelden elde edilen konsantrik kontraksiyon sonuçlarında görülmektedir (Şekil 8). Modelden elde edilen kas kuvvetlerinin dinamik kasılma koşulları (eksantrik ve konsantrik kasılmalar) için ve farklı kasılma hızlarındaki profilleri klasik kas ünitesi cevaplarına uygundur (35). Buna göre eksantrik kasılmalarda kararlı durumdaki kuvvet cevabı izometrik kuvvete göre daha büyük iken konsantrik kasılmalarda daha küçük olduğu bulunmaktadır. Bu sonuçlar Hill tipi modellerin de

dayandığı hız-kuvvet ilişkisi ile uyumludur. Kasılma hızları çapraz-köprü bağlantılarını etkileyerek belli bir zamanda üretilen kas kuvvetini etkilemektedir. Çapraz köprü oluşumu için gerekli zaman periyodunun sağlanamaması durumunda üretilen kuvvetlerde düşüş görülmektedir (36). Bunlara bağlı olarak kas kuvvetlerinin kasılma hızına duyarlılığı da model cevaplarında görülmektedir.

Çapraz köprü modelleri, bu parametrelerin yanı sıra kasların enerji ve ATP tüketim miktarları, ısı salınımları ve istemli hareket esnasında sinerjik ve antagonistik kaslardaki kuvvet paylaşımları ile kas rijitliği gibi pratik sonuçların elde edilmesinde kullanılırlar. İskelet kaslarının zamana bağımlı olan ve geçici özelliklerinin simüle edilmesinde kullanılmakta ve farklı kas grupları için model parametreleri uyarlanarak model cevapları elde edilebilmektedir (37).

Çapraz köprü modelleri kasların kuvvet-boy ve kuvvet-hız gibi ilişkilerini açıklamakla beraber çeşitli zayıf yanlara ve dezavantajlara sahiptirler. Kas yapısında farklı seviyelerde (örneğin kas, fiber ve miyofibril) görülen heterojenlik, henüz çapraz köprü modelleri ile açıklanamamaktadır. Eksantrik kontraksiyonlarda, konsantrik kontraksiyonlara oranla daha fazla enerji tüketiminin gerçekleşmesi, modellere entegre edilememiş bir deneysel özelliktir. Modellerde esas alınan varsayımlardan çapraz köprülerin birbirinden bağımsız

olarak davrandıkları ve lineer elastik bir davranış sergiledikleri kabulleri de deneysel çalışmalarla sorgulanmaktadır. İskelet kasları aktifleştikten sonra uzama ve kısalmaya maruz bırakıldıklarında, ilgili boydaki izometrik kuvvetlerinden sırasıyla daha fazla ve daha az kuvvet üretirler (38). Kasların ürettikleri kuvvet seviyelerinin, kasılmadan hemen önceki harekete bağımlı olma durumu (*history-dependency*), çapraz köprü teorileri ile simüle edilememektedir. Ayrıca kas iskelet sistemi modellerinde Hill tipi modellere göre daha yüksek hesap yükleri gösterdiklerinden, mikro ölçekte çalışmalarından ve bir takım elastik elemanları (tendon, fasya, epimisyum, perimisyum vb.) uygun bir biçimde temsil edememelerinden dolayı dezavantajlı olarak görülmektedirler. Bütün bu hususlar göz önüne alındığında, matematiksel kas modellerinin kasların deneysel olarak gözlemlenen davranışlarının kestiriminde sonraki yıllarda da kullanılmaya ve geliştirilmeye devam edileceği anlaşılmaktadır. Özellikle davranışları henüz anlaşılmakta olan titin gibi mikro filamentlerin kas modellerine entegre edilmesi ve pasif-aktif kas davranışlarının modeller vasıtasıyla benzetimleri gelecek dönemdeki potansiyel konular olabilecektir. Bunlara ek olarak, kasların spor ve klinik açıdan maruz kaldıkları aşırı uzama, kısıtlanmış hareket aralığı, yaralanma vb. etkilerin de modeller ile benzetimleri konusunda da çalışmalar kas biyomekaniği bilgisine katkı sağlayacaktır.

Teşekkür

Bu çalışmada modelleme ve simülasyon aşamasındaki desteklerinden dolayı Azim Jinha (University of Calgary), Alexander Wen Chen (University of Calgary) ve Bahar Alanben ERSİN'e (İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa) teşekkür ederiz. Çalışma esnasında finansal destekleri için Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na (TÜBİTAK) da teşekkürlerimizi sunarız.

KAYNAKLAR

1. Hill AV. The maximum work and mechanical efficiency of human muscles, and their most economical speed. J. Physiol. 1922;56:19-45.

2. Fenn WO, Marsh BS. Muscular force at different speeds of shortening. J. Physiol (Lond.). 1935;85:277-297.

3. Hill AV. The heat of shortening and the dynamic constants of muscle. Proc. Roy. Soc. 1938; 8126:136-195.

4. Dem RJ, Levine JM, Blair HA. Forces exerted at different velocities in human arm movement Am. J. Physiol. 1947;151:415-437.

5. Huxley HE, Hanson J. Changes in cross-striations of muscle during contraction and stretch and their structural implications. Nature. 1954;173:973-976.

6. Huxley AF, Niedergerke R. Structural changes in muscle during contraction. Interference microscopy of living muscle fibres. Nature. 1954;173:971-973.

7. Huxley HE. The mechanism of muscular contraction. Science, NY. 1969;164:1356-1366.

8. Huxley AF. Muscle structure and theories of contraction. Prog Biophys Biophys Chem. 1957;7:255-318.

9. Comincioli V, Naldi G. Mathematical models in muscle contraction: parallelism in the numerical approach. Math Comput Model. 1990; 13(1):109-115.

10. Walcott S, Sun SX. Hysteresis in cross-bridge models of muscle. Phys Chem Chem Phys. 2009; 11:4871-4881.

11. Hessel AL, Monroy JA, Nishikawa KC. Non-cross bridge viscoelastic elements contribute to muscle force and work during stretch-shortening cycles: evidence from whole muscles and permeabilized fibers. Front. Physiol. 2021; 12: 648019.

12. Lieber RL. Skeletal muscle structure, function and plasticity: the physiological basis of rehabilitation. 3rd ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Williams; 2010.

13. Hill AV. The heat of shortening and the dynamic constants of muscle. Proc R Soc. 1938;126:136-195.

14. Huxley AF, Simmons RM. Proposed mechanism of force generation in striated muscle. Nature. 1971; 233:533-538.

15. Gans C, Bock CW. The functional significance of muscle architecture: a theoretical analysis. Ergebn Anat Entw Gesch. 1965;38:115-142.

16. Dong F, Clapworthy GJ, Krokos MA, Yao J. An anatomy-based approach to human muscle modeling and deformation. *IEEE Trans Visual Comput Gr.* 2002;8(2):154–170.
17. Bobbert MF, Gerritsen KGM, Litjens MCA, van Soest AJ. Why is countermovement jump height greater than squat jump height? *Med. Sci. Sports Exerc.* 1996;28:1402–1412.
18. Pandy MG, Zajac FE. Optimal muscular coordination strategies for jumping. *J. Biomech.* 1991;24:1–10.
19. Karabulut D, Dogru SC, Lin YC, Pandy M, Herzog W, Arslan YZ. Direct validation of model-predicted muscle forces in the cat hindlimb during walking. *J Biomech Eng.* 2020;142(5): 051014.
20. Serrancolí G, Kinney AL, Fregly BJ. Influence of musculoskeletal model parameter values on prediction of accurate knee contact forces during walking. *Med Eng Phys.* 2020;85:35-47.
21. Lemos RR, Epstein M, Herzog W. Modeling of skeletal muscle: the influence of tendon and aponeuroses compliance on the force-length relationship. *Med Biol Eng Comput* 2008;46(1):23–32.
22. Fernandez JW, Mithraratne P, Thrupp SF, Tawhai MH, Hunter PJ. Anatomically based geometric modelling of the musculo-skeletal system and other organs. *Biomech Model Mechanobiol.* 2004;2: 139 –155.
23. McMahon TA. *Muscles, Reflexes, and Locomotion.* Princeton: Princeton University Press;1984.
24. Gordon AM, Huxley AF, Julian FJ. The variation in isometric tension with sarcomere length in vertebrate muscle fibres. *J. Physiol. (Lond.)*.1966;184:170-192.
25. Eisenberg E, Greene LE. The relation of muscle biochemistry to muscle physiology. *Ann. Rev. Physiol.* 1980; 42:293-309.
26. Campbell KS, Lakie M. A cross-bridge mechanism can explain the thixotropic short-range elastic component of relaxed frog skeletal muscle. *J Physiol.* 1998;510: 941 –962.
27. Aitchison Smith D. Models for Fully-Activated Muscle. In: *The Sliding-Filament Theory of Muscle Contraction.* Springer, Cham; 2018: 101-165.
28. Hill TL. Theoretical formalism for the sliding filament model of contraction of striated muscle. *Progr. Biophys.* 1974: 28, 269–340.
29. Smith DA. The theory of sliding filament models for muscle contraction. III. Dynamics of the five-state model. *J Theor Biol.* 1990; 146: 433–466.
30. Pate E, Cooke R. A model of cross-bridge action: the effects of ATP, ADP and Pi. *J Muscle Res Cell Motil.* 1989; 10:181-196.
31. Lombardi V, Piazzesi G. The contractile response during steady lengthening of stimulated frog muscle fibres. *J. Physiol.* 1990;431:141-171.
32. Van Soest AJK, Casius LJR, Lemaire KK. Huxley-type cross-bridge models in largeish-scale musculoskeletal models; an evaluation of computational cost. *J. Biomech.* 2019; 83: 43–48.
33. Stehle R, Tesi C. Kinetic coupling of phosphate release, force generation and rate-limiting steps in the cross-bridge cycle. *J Muscle Res Cell Motil.*2017; 38:275-289.
34. Wu JZ, Herzog W. Modelling concentric contraction of muscle using an improved cross-bridge model. *J. Biomech.* 1999; 32: 837-848.
35. Barclay CJ, Woledge RC, Curtin NA. Inferring crossbridge properties from skeletal muscle energetics. *Prog Biophys. Mol Biol.* 2010; 102: 53–71.
36. Mansson A. Actomyosin-ADP states, interhead cooperativity, and the force-velocity relation of skeletal muscle. *Biophys J.* 2010; 98, 1237–1246.
37. Piazzesi G, Lombardi V. A cross-bridge model that is able to explain mechanical and energetic properties of shortening muscle. *Biophys. J.* 1995;68:1966–1979.
38. Zahalak GI, A distribution-moment approximation for kinetic theories of muscular contraction. *Math. Biosci.* 1981;55:89-114.