

Comportamento da força em resposta ao alongamento e encurtamento muscular

Force behavior in response to muscle stretch and shortening

MINOZZO FC; VANCINI RL, FACHINA RJFG, LIRA CAB. Comportamento da força em resposta ao alongamento e encurtamento muscular. *R. bras. Ci. e Mov.* 2011;19(2):101-106.

RESUMO: Alguns fenômenos relacionados à produção de força na fibra muscular não podem ser perfeitamente explicados pela teoria das pontes cruzadas; dentre eles, podemos citar o comportamento da força durante e após mudanças de comprimento muscular. Investigando a força durante estas mudanças, notou-se que o aumento e a diminuição da mesma durante o alongamento e encurtamento têm algumas características em comum com relação à forma do traçado da força: ambos apresentam duas fases (I e II), com duas mudanças de inclinação (P1 e P2). Apesar dessas similaridades, existem particularidades: quando diferentes velocidades são aplicadas, os comportamentos de P1 e P2 durante alongamento diferem ligeiramente dos seus homólogos durante o encurtamento. Distintos mecanismos moleculares tentam explicar essas particularidades: durante o alongamento P1 ocorre devido à reversão do curso de alavancagem das pontes cruzadas, ao passo que durante o encurtamento, as mesmas seguem seu curso normal. Em ambas as condições, P2 está relacionado ao ponto onde as pontes cruzadas se destacam; mas como este ponto ocorre em diferentes sentidos, resulta em diferentes estados moleculares finais. Ademais, P1 e P2 têm sido usados para se analisar o comportamento da força durante as mudanças de comprimento. Existem três mecanismos aceitos para explicar o ganho de força durante o alongamento 1) um aumento no número de pontes cruzadas; 2) um aumento na força gerada por cada ponte cruzada e 3) pontes cruzadas operando em estado de pré-curso-de-alavancagem. Já com relação à diminuição da força acredita-se que há uma perda da força média produzida por cada ponte cruzada, quando estas são “empurradas” para um estado molecular de menor tensão. Na literatura, ainda não há concordância a respeito dos mecanismos que seriam responsáveis pelo aumento da força durante o alongamento e a sua diminuição durante o encurtamento muscular, assim como, não se sabe ao certo se esses fenômenos estão diretamente ligados ao ganho e perda residual de força após mudanças de comprimento.

Palavras-chave: Fibra muscular; Alongamento; Encurtamento; Tensão muscular.

ABSTRACT: Some phenomena related to force production in muscle fibers cannot be fully explained by the crossbridge theory; among them we can cite the force behaviour during and after length changes. Investigating force during these changes, it was noted that the increase and decrease in force during stretch and shortening have some characteristics in common with respect to their force trace: both have two phases (I and II), with two changes in slope (P1 and P2). Despite these similarities, there are particularities: when different velocities are applied, P1 and P2 behaviours during stretch differ slightly from their counterpart during shortening. Distinct molecular mechanisms try to explain these particularities: during stretch, P1 occurs due to a reversal of powerstroke, whereas during shortening, crossbridges follow the normal powerstroke course. In both conditions, P2 is related to the point where the cross-bridges detach; but as it happens in different directions, it results in different final molecular states. Furthermore, P1 e P2 have been used for force behaviour analyses during length changes. There are three accepted mechanisms to explain force enhancement during stretch: 1) an increase in the number of crossbridges, 2) an increase in force generated per crossbridge and 3) crossbridges operating in pre-powerstroke. On the other hand, concerning force depression, it is believed there is a loss in the force produced per crossbridge, while they are "pushed" to a molecular state of lower strain. In literature, there is still no agreement about the mechanisms that would be responsible for force enhancement during stretch and depression during shortening, as well as, it is not yet known whether these phenomena are directly linked to residual force enhancement and depression, after length changes.

Key Words: Muscle fiber; Stretch; Shortening; Muscle tension.

Fábio C. Minozzo¹
Rodrigo L. Vancini²
Rafael J. F. G. Fachina^{4,5}
Claudio A. B. de Lira³

¹Department of Kinesiology and Physical Education, Faculty of Education, McGill University, Canadá

²Departamento de Fisiologia, Universidade Federal de São Paulo, Brasil

³Setor de Fisiologia Humana e do Exercício da Universidade Federal de Goiás, Campus Jataí, Brasil

⁴Departamento de Ciência do Esporte, Faculdade de Educação Física (FEF), Universidade Estadual de Campinas, Brasil

⁵Confederação Brasileira de Basketball (CBB), Rio de Janeiro, Brasil

Enviado em: 01/09/2010

Contato: Fábio Carderelli Minozzo - fabio.minozzo@mail.mcgill.ca

Introdução

No século XX antes da década de 1950, o campo da fisiologia da contração muscular ainda estava muito restrito a estudos macroscópicos, portanto a estrutura molecular do músculo era ainda desconhecida¹. O uso da microscopia eletrônica para investigar a estrutura molecular do músculo² e a consequente descoberta dos filamentos de actina e miosina³ permitiram a elaboração da teoria dos filamentos deslizantes⁴ e, mais tarde, a teoria das pontes cruzadas⁵. Estas postulam que deve existir uma interação entre dois filamentos (i.e. actina e miosina) para produção de força; por meio de um processo químico controlado por cálcio e acoplado à hidrólise do ATP, os filamentos de miosina (filamentos grossos) puxam os de actina (filamentos finos), causando o encurtamento do sarcômero e, conseqüentemente, gerando força. Por esta razão, o músculo irá encurtar devido ao deslizamento entre os filamentos grossos e finos, com a miosina atuando como um motor que, ciclicamente, liga, gira e libera o filamento fino^{4,6}. Quando um músculo é ativado/estimulado, mas mantém o mesmo comprimento, há a produção da denominada força isométrica (o comprimento do sarcômero não se altera) que é dependente do número de pontes cruzadas formadas - quanto maior o número formado, maior será a força de contração isométrica⁷.

Gordon *et al.*⁷ propuseram uma relação comprimento-sarcômero baseada em achados de um platô de produção ótima de força em sarcômero com comprimento variando entre 2,00 e 2,25 μm . Qualquer comprimento abaixo ou acima deste comprimento ótimo produzirá menores níveis de força devido à diminuição da sobreposição entre os filamentos finos e grossos. A partir deste achado, foi construída o que se tornou conhecido como “curva comprimento-tensão” do sarcômero.

Juntas, as teorias dos filamentos deslizantes⁴ e das pontes cruzadas⁵ (reforçadas pela relação comprimento-tensão⁷) têm sido amplamente aceitas. Entretanto, nem todos os fenômenos biofísicos da contração muscular são prontamente adequados a essas teorias. O comportamento dos transientes de força durante as mudanças de comprimento nem sempre são bem descritos pelo modelo

proposto por Huxley⁵ em sua teoria das pontes cruzadas; assim como o comportamento da força após mudanças de comprimento além de não ser previsto por esse modelo, desafia a relação comprimento-tensão proposta por Gordon *et al.*⁷. Abbott e Aubert¹³ já haviam observado que a força isométrica depois do alongamento e encurtamento de um músculo em contração era maior ou menor, respectivamente, que a sua força isométrica produzida sem alongamento ou encurtamento prévio no mesmo comprimento (a esse fenômeno deu-se o nome de perda ou ganho residual de força). Neste estudo, os autores também investigaram possíveis relações entre o comportamento da força durante o encurtamento e alongamento e a queda e o ganho residual de força, o que por sua vez, estimulou outros pesquisadores a buscar a elucidação dos mecanismos subjacentes ao alongamento e encurtamento do músculo em contração^{8-10,14-19}.

Portanto, o objetivo da presente revisão é discorrer brevemente sobre os principais estudos feitos até o presente momento envolvendo o ganho e a perda de força durante a contração muscular, assim como discutir sobre alguns estudos que tentaram relacionar este fenômeno com o ganho e a perda residual de força.

Características da força durante o alongamento e encurtamento

O aumento da força durante o alongamento ou a depressão durante o encurtamento apresenta algumas características similares no que diz respeito à forma do seu traçado de força (Figura 1)^{16,20}. Quando uma fibra muscular em contração é alongada ou encurtada em baixas velocidades ($<2 \text{ Lo.s}^{-1}$ *optimal lengths per second*), seu traçado de força mostra algumas particularidades de modo que, na maioria dos casos, é possível identificar duas fases: um aumento ou uma diminuição rápida de força (denominada fase I) seguida por um aumento ou uma diminuição mais lenta da força (denominada fase II). A mudança na inclinação entre as duas curvas é geralmente chamada de força crítica (F_c) (Figura 1) e é comumente associada ao momento que as pontes cruzadas alcançam um comprimento crítico e se destacam^{10,18,21,22}. Alguns estudos investigaram o comprimento crítico (C_c)

necessário para atingir esta transição, encontrando valores para alongamento entre 8 e 10 nm quando o comprimento do sarcômero é controlado por um sistema de *feedback* que o mantém isométrico^{18,23} e entre 14 e 20 nm quando não há controle^{16,24}. Existem poucos estudos que examinaram o encurtamento, entretanto os valores encontrados de Cc estão entre 14 e 28 nm¹⁶ e 15 e 27 nm.²⁵ Tanto no encurtamento quanto alongamento, Fc e Cc parecem variar conforme a velocidade, alcançando seu valor máximo e permanecendo constantes quando a velocidade excede 2 Lo.s⁻¹^{10,16,18,25}.

Outros estudos investigaram uma alteração adicional na inclinação que acontece antes da Fc, denominado P1 (usando o termo P2 para se referir a Fc)^{10,16,25}, P1 é normalmente atribuído à perturbação inicial das pontes cruzadas em seu estado original^{10,11,16}. Foi demonstrado que a transição para P1, tanto no encurtamento quanto no alongamento, ocorre em duas fases: uma diminuição inicial na inclinação seguida por um aumento, produzindo uma inflexão^{10,16}. P1 também varia com diferentes velocidades. Por exemplo, Pinniger *et al.*¹⁰ encontraram que P1 varia linearmente em diferentes velocidades (1, 2 e 4 Lo.s⁻¹) durante o alongamento e Roots *et al.*¹⁶ mostraram que, tanto durante o alongamento como durante o encurtamento, quanto maior a velocidade maior é a amplitude de P1. Entretanto, a amplitude de P1 durante o alongamento aumenta menos com a velocidade de alongamento do que com a velocidade de encurtamento.

Mecanismos responsáveis pelo ganho e perda de força durante o alongamento e encurtamento da fibra muscular

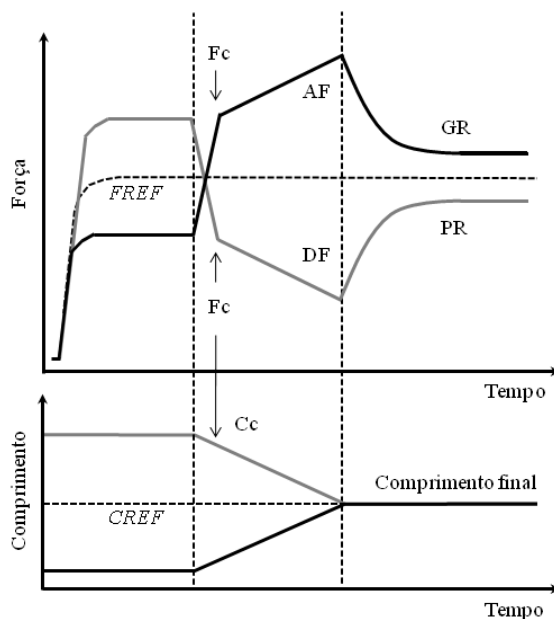
Nos experimentos clássicos de Huxley e Simmons²⁶, quando mudanças súbitas de comprimento eram infligidas a fibras musculares em contração isométrica, o comportamento inicial da força (T1) foi atribuído a uma resposta puramente elástica das pontes cruzadas, o qual provavelmente residiria no fragmento S2 da molécula de miosina. Posteriormente, Bressler¹¹, após análise mais detalhada dessa fase inicial, notou que este comportamento não poderia ser explicado somente por

uma resposta elástica do fragmento S2 da miosina, visto que invariavelmente detectava-se uma mudança de inclinação antes de T1 (posteriormente este ponto seria nomeado de P1^{10,16}). De acordo com o modelo proposto por Pinniger *et al.*¹⁰, P1 durante o alongamento corresponderia ao ciclo de pontes cruzadas operando em reverso do curso de alavancagem das cabeças de miosina. Por outro lado, P1 durante o encurtamento marcaria a entrada de “novas” pontes cruzadas ciclando a favor do mesmo curso de alavancagem¹⁶. Portanto, diferentes eventos moleculares afetam a cinética de P1 durante o encurtamento e alongamento que, consequentemente, poderiam explicar as diferenças sutis encontradas entre o encurtamento e alongamento com relação ao comportamento de P1¹⁶.

A segunda transição (P2) é a mais comumente estudada, sendo normalmente relacionada ao ponto no qual as pontes cruzadas estão alongadas ao máximo comprimento (Cc) e forçadas ao destaque^{10,15,16,27}. P2 se relaciona diretamente com o nível de ganho ou perda de força na fase I¹⁶. Para gerar tensão, as pontes cruzadas têm que resistir as forças que se opõem à direção de seu ciclo, portanto durante o alongamento existe um aumento da resultante de tensão, porém durante o encurtamento, forças atuam na mesma direção deste ciclo, resultando em diminuição da resultante de tensão^{10,11,16}. O aumento da força durante o alongamento tem sido atribuído a alguns fenômenos: a) aumento no número de pontes cruzadas^{28,29}; b) aumento na força média gerada por cada ponte cruzada^{18,23,27}; c) pontes cruzadas operando em estado molecular de pré-alavancagem, estas não produziram força durante contrações isométricas, porém poderiam contribuir para o aumento de tensão resultante durante o alongamento^{10,16,22,30,31}. Diferentemente da condição de alongamento, a diminuição da força durante o encurtamento tem sido menos investigada e é geralmente atribuída a pontes cruzadas que são empurradas - durante o curso de alavancagem - para um estado molecular de menor tensão, ou seja todo o sistema actomiosina ficaria menos tenso pois estaria encurtando, e este fato por sua vez impediria as pontes cruzadas de produzir o mesmo nível de tensão que produziam antes do

encurtamento¹⁶.

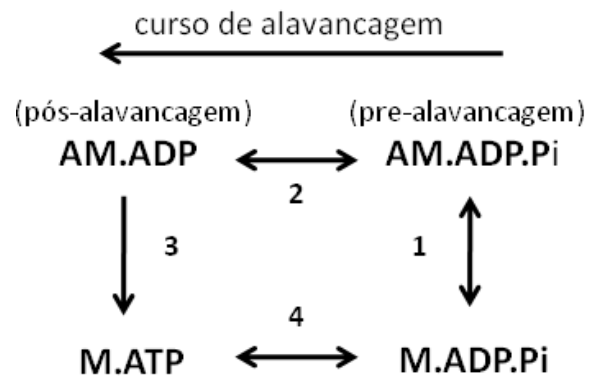
De acordo com Roots *et al.*¹⁶ as sutis discrepâncias no comportamento dos transientes de força entre o alongamento e encurtamento muscular se devem justamente ao sentido da mudança de comprimento. Durante o alongamento, as pontes cruzadas destacam-se em direção oposta ao curso de alavancagem, em outras palavras, o complexo molecular AM.ADP.Pi (pré-curso-de-alavancagem) é forçado a se reverter para M.ADP.Pi (Figura 2- etapa 1). Entretanto, durante o encurtamento o estímulo na mesma direção faz com que o AM.ADP (pós-curso-de-alavancagem) converta-se irreversível e rapidamente a M.ATP (Figura 2- etapa 3). O fato destes dois eventos moleculares possuírem diferentes relações com a tensão produzida justificaria as diferenças encontradas entre os valores de Cc durante o alongamento e o encurtamento.



Representação esquemática da superposição do comportamento da força vs tempo (painel superior) e comprimento vs tempo (painel inferior) de três tipos de contração muscular: contração seguida por alongamento (linhas contínuas negras), contração seguida por encurtamento (linhas contínuas cinzas) e contração puramente isométrica (linhas tracejadas). Painel superior: Aumento da força (AF) durante alongamento e diminuição da força (DF) durante o encurtamento de um músculo ativado; força de referência (FREF) produzida por meio de uma contração puramente isométrica sem mudança de comprimento; ganho residual de força (GR) e perda residual de força (PR); Fc: força crítica. Painel inferior: Variação do comprimento da fibra durante alongamento e encurtamento; comprimento de referência (CREF); Cc: comprimento crítico extrapolado de Fc.

Figura 1. Aumento e diminuição da força durante o alongamento e encurtamento muscular

Tendo em vista que as pontes cruzadas são as responsáveis pelo aumento e depressão da força durante a fase I, é possível que elas também estejam envolvidas na



Etapa 1: ligação/destaque da miosina à actina; Etapa 2: curso de alavancagem/reverso do curso de alavancagem; Etapa 3: reação irreversível que envolve a liberação do fosfato e a sucessiva entrada da molécula de ATP; Etapa 4: quebra da molécula de ATP enquanto as cabeças de miosina ainda não se ligaram à actina

Figura 2. Ciclo das pontes cruzadas

fase II (entre P2 e o fim da mudança de comprimento) e, consequentemente, envolvidas no aumento da força residual (fase III)^{29,32-35}. Entretanto, resultados de alguns estudos lançaram dúvidas se estes eventos sozinhos poderiam provocar aumento ou diminuição da força após o alongamento e encurtamento, respectivamente^{16,18}. Getz *et al.*¹⁸ mostraram que a rigidez, um forte indicador do número de pontes cruzadas, era igual ao que o músculo produziria em estado isométrico após o alongamento. Recentemente, Roots *et al.*¹⁶ propuseram que qualquer tensão após P2 não tem relação com as pontes cruzadas. De acordo com este modelo, a cinética das pontes cruzadas poderia alcançar um nível constante depois de P2 e, portanto, o ganho de força após o alongamento e a depressão após o encurtamento provavelmente não teriam uma explicação diretamente relacionada às pontes cruzadas.

Conclusões

Existem alguns fenômenos relacionados à produção de força na fibra muscular que não podem ser perfeitamente explicados pela teoria das pontes cruzadas e dos filamentos deslizantes e, por isso, necessitam serem melhor elucidados. Dentre eles, podemos citar: o comportamento da força durante e após o alongamento e a depressão após o encurtamento. Os estudos vêm tentando caracterizar melhor o comportamento da força durante a mudança de comprimento para estudar a mecânica de pontes cruzadas e também possivelmente relacionar este

comportamento ao que acontece com a força após a mudança de comprimento. Muitos dos mecanismos já foram compreendidos e novos modelos analisaram de forma mais aprofundada o fenômeno da contração muscular. Porém, as explicações para determinados fenômenos, tais como aumento e diminuição residual da força, ainda não são conclusivas.

Referências

1. Pollack GH. **Muscles and Molecules:** Uncovering the Principles of Biological Motion. Washington: Ebner & Sons, 1990.
2. Draper MH, Hodge AJ. Sub-microscopic localization of minerals in skeletal muscle by internal micro-incineration within the electron microscope. **Nature** 1949;163:576.
3. Huxley HE. Electron microscope studies of the organisation of the filaments in striated muscle. **Biochim Biophys Acta** 1953;12:387-394.
4. Huxley AF, Niedergerke R. Structural changes in muscle during contraction: interference microscopy of living muscle fibres. **Nature** 1954;173:971-973.
5. Huxley AF. Muscle structure and theories of contraction. **Prog Biophys Biophys Chem** 1957;7:255-318.
6. Huxley AF. The activation of striated muscle and its mechanical response. **Proc R Soc Lond B Biol Sci** 1971;178:1-27.
7. Gordon AM, Huxley AF, Julian FJ. The variation in isometric tension with sarcomere length in vertebrate muscle fibres. **J Physiol** 1966;184:170-192.
8. Edman KA. Depression of mechanical activity induced by active shortening in frog skeletal muscle fibres. **Acta Physiol Scand** 1976;98:384-386.
9. Edman KA, Elzinga G, Noble MI. Critical sarcomere extension required to recruit a decaying component of extra force during stretch in tetanic contractions of frog skeletal muscle fibers. **J Gen Physiol** 1981;78:365-382.
10. Pinniger GJ, Ranatunga KW, Offer GW. Crossbridge and non-crossbridge contributions to tension in lengthening rat muscle: force-induced reversal of the power stroke. **J Physiol** 2006;573:627-643.
11. Bressler BH. Tension responses of frog skeletal muscle to ramp and step length changes. **Can J Physiol Pharmacol** 1985;63:1617-1620.
12. Harry JD, Ward AW, Heglund NC, Morgan DL, McMahon TA. Cross-bridge cycling theories cannot explain high-speed lengthening behavior in frog muscle. **Biophys J** 1990; 57: 201-8.
13. Abbot BC, Aubert X. The force exerted by active striated muscle during and after change of length. **J Physiol** 1952;117:77-86.
14. Edman KA, Elzinga G, Noble MI. Enhancement of mechanical performance by stretch during tetanic contractions of vertebrate skeletal muscle fibres. **J Physiol** 1978;281:139-155.
15. Bagni MA, Cecchi G, Colombini B. Crossbridge properties investigated by fast ramp stretching of activated frog muscle fibres. **J Physiol** 2005;565:261-268.
16. Roots H, Offer GW, Ranatunga KW. Comparison of the tension responses to ramp shortening and lengthening in intact mammalian muscle fibres: crossbridge and non-crossbridge contributions. **J Muscle Res Cell Motil** 2007;28:123-139.
17. Ford LE, Huxley AF, Simmons RM. Tension responses to sudden length change in stimulated frog muscle fibres near slack length. **J Physiol** 1977;269:441-515.
18. Getz EB, Cooke R, Lehman SL. Phase transition in force during ramp stretches of skeletal muscle. **Biophys J** 1998;75:2971-2983.
19. Piazzesi G, Francini F, Linari M, Lombardi V. Tension transients during steady lengthening of tetanized muscle fibres of the frog. **J Physiol** 1992;445:659-711.
20. Herzog W. History dependence of skeletal muscle force production: implications for movement control. **Hum Mov Sci** 2004;23:591-604.
21. Asmussen G, Maréchal G. Maximal shortening velocities, isomyosins and fibre types in soleus muscle of mice, rats and guinea-pigs. **J Physiol** 1989;416:245-254.
22. Rassier DE. Pre-power stroke cross bridges contribute to force during stretch of skeletal muscle myofibrils. **Proc Biol Sci** 2008;275:2577-2586.
23. Lombardi V, Piazzesi G. The contractile response during steady lengthening of stimulated frog muscle fibres. **J Physiol** 1990;431:141-171.
24. Stienen GJ, Versteeg PG, Papp Z, Elzinga G. Mechanical properties of skinned rabbit psoas and soleus muscle fibres during lengthening: effects of phosphate and Ca^{2+} . **J Physiol** 1992;451:503-23.
25. Minozzo FC, Rassier DE. Force Transients during Shortening of Activated Skeletal Muscle Fibers. **Biophysical Journal** 2011;100(Supplem):126a.
26. Huxley AF, Simmons RM. Proposed mechanism of force generation in striated muscle. **Nature** 1971;233: 533-538.
27. Colombini B, Nocella M, Benelli G, Cecchi G, Bagni MA. Crossbridge properties during force enhancement by slow stretching in single intact frog muscle fibres. **J Physiol** 2007;585:607-615.
28. Brunello E, Reconditi M, Elangovan R, Linari M, Sun YB, Narayanan T *et al.* Skeletal muscle resists stretch by rapid binding of the second motor domain of myosin to actin. **Proc Natl Acad Sci USA** 2007;104:20114-20119.
29. Linari M, Lucii L, Reconditi M, Casoni ME, Amenitsch H, Bernstorff S *et al.* A combined mechanical

and X-ray diffraction study of stretch potentiation in single frog muscle fibres. **J Physiol** 2000;526:589-596.

30. Chinn M, Getz EB, Cooke R, Lehman SL. Force enhancement by PEG during ramp stretches of skeletal muscle. **J Muscle Res Cell Motil** 2003;24:571-578.

31. Minozzo FC, Rassier DE. Effects of blebbistatin and Ca^{2+} concentration on the force produced during stretch of skeletal muscle fibers: **Am.J.Physiol Cell Physiol** 2010; 299(5):C1127-C1135

32. Maréchal G, Plaghki L. The deficit of the isometric tetanic tension redeveloped after a release of frog muscle at a constant velocity. **J Gen Physiol** 1979;73:453-467.

33. Higuchi H, Yanagida T, Goldman YE. Compliance of thin filaments in skinned fibers of rabbit skeletal muscle. **Biophys J** 1995;69:1000-1010.

34. Kojima H, Ishijima A, Yanagida T. Direct measurement of stiffness of single actin filaments with and without tropomyosin by in vitro nanomanipulation. **Proc Natl Acad Sci USA** 1994;91:12962-12966.

35. Rassier DE. Molecular basis of force development by skeletal muscles during and after stretch. **Mol Cell Biomech** 2009;6:229-241.