

Accoppiamento eccitazione-contrazione

Accoppiamento eccitazione-contrazione detto anche accoppiamento elettro-meccanico nel muscolo striato. Cosa significa accoppiamento eccitazione-contrazione? È abbastanza intuitivo; come si passa da uno stimolo che è essenzialmente uno stimolo elettrico (il potenziale di azione è un fenomeno di membrana che avviene esclusivamente al livello della membrana del sarcolemma) a un fenomeno meccanico (accorciamento del sarcomero). Si pone la domanda: quali sono i passaggi per questo?

Il succo di quello che succede nel meccanismo dell'accoppiamento eccitazione-contrazione si vede in questa diapositiva che esprime la relazione temporale tra il potenziale di azione (rappresentato dalla curva blu) nel sarcolemma e lo sviluppo della forza (rappresentata dalla curva verde) che sono messi nella stessa "scala" relativa; cioè in percentuale del valore massimo. Quant'è la durata del potenziale di azione nel muscolo scheletrico? Ordine di grandezza di potenziale di azione è di alcuni millisecondi, circa 10 per raggiungere il suo picco massimo. Invece il percorso temporale della forza è molto più lento: la forza inizia ad aumentare dopo 10 ms e dopo raggiunge il suo picco massimo dopo decine di millisecondi.

C'è un periodo temporale in cui abbiamo lo stimolo elettrico, ma non succede nulla; questa latenza, differenza di tempo indica proprio il fenomeno dell'accoppiamento eccitazione-contrazione che richiede del tempo nel quale si svolgono dei processi che fanno passare dal fenomeno elettronico a quello meccanico. Qual è questo fattore cruciale dell'accoppiamento? È la concentrazione del calcio nel citoplasma. L'andamento temporale della concentrazione del calcio nel sarcolemma (all'interno della fibra muscolare) ha un andamento temporale intermedio tra potenziale e la forza. Quanto detto si applica a qualsiasi muscolo striato.

Il meccanismo dell'accoppiamento eccitazione-contrazione è notevolmente differente tra il muscolo striato scheletrico e quello cardiaco.

(parte sinistra) Nel muscolo cardiaco il passo iniziale è come sempre l'apertura dei canali voltaggio dipendenti del sodio nel sarcolemma che portano alla depolarizzazione del sarcolemma con conseguente apertura dei canali voltaggio dipendenti del calcio del sarcolemma noti come DHPR che significa recettore della diidropiridina perché questi canali sono sensibili anche a questa sostanza. Quando questi canali si aprono al seguito della depolarizzazione della membrana in modo analogo a quello visto nel terminale sinaptico: calcio entra seguendo gradiente elettrochimico e quindi fa aumentare la concentrazione del calcio intracellulare. Nel muscolo cardiaco questo calcio che entra si lega a un particolare canale presente nel reticolo sarcoplasmatico all'interno del cardiomiocita noto anche recettore per la rianodina abbreviato RyR-2 (quello specifico per il muscolo cardiaco). Quando il calcio si lega, questo canale ligando dipendente si apre e lascia fuoriuscire calcio dal reticolo che contribuisce all'aumento della concentrazione di calcio nel citoplasma. Infatti nel caso del muscolo cardiaco si parla di rilascio di calcio calcio dipendente: il calcio necessario per attivare il processo nella contrazione muscolare nel muscolo cardiaco proviene essenzialmente dal reticolo sarcoplasmatico e il segnale per attivare questo rilascio massiccio di calcio dal reticolo è l'entrata del calcio attraverso canali voltaggio dipendenti del sarcolemma. Quindi muscolo cardiaco uguale rilascio di calcio calcio dipendente.

(parte destra) Nel muscolo scheletrico i passi iniziali sono gli stessi: apertura dei canali voltaggio dipendenti del sodio, poi attivazione dei canali voltaggio dipendenti del calcio, ma in questo caso il calcio che entra attraverso i canali voltaggio dipendenti del sarcolemma non è essenziale per

attivare il rilascio di calcio dal reticolo, non ha funzione di segnale ma il recettore per la diidropiridina, cioè il canale voltaggio dipendente del calcio, è in qualche maniera direttamente accoppiato con il recettore della rianodina del reticolo sarcoplasmatico del muscolo scheletrico. È un meccanismo ignoto (per questo il punto interrogativo) che fa aprire il canale del calcio del reticolo e quindi il rilascio di calcio il quale a sua volta così come nel muscolo cardiaco innesca il ciclo della contrazione muscolare.

Quindi, nel muscolo cardiaco abbiamo un rilascio di calcio calcio dipendente dal reticolo sarcoplasmatico. Invece, nel muscolo scheletrico non abbiamo questo rilascio di calcio calcio dipendente ma si dice che il recettore per la diidropiridina cioè il canale voltaggio dipendente del calcio del sarcolemma funge da sensore del voltaggio per il recettore della rianodina. Quando questo si apre il cambio di conformazione è direttamente trasmesso al recettore di rianodina che si apre e quindi rilascia calcio. Domanda: se rimuoviamo il calcio dall'ambiente extracellulare la contrazione del muscolo scheletrico/cardiaco cessa o no? Quella del cardiaco cessa, quella dello scheletrico invece non cessa.

Una cosa importante da notare è che i geni che codificano per i recettori della rianodina del muscolo scheletrico e del muscolo cardiaco sono differenti (malattie genetiche interessano solo uno dei due). C'è un terzo recettore della rianodina (non indicato) RyR-3 che invece è un recettore espresso sui neuroni. Si chiama recettore di rianodina perché è stato trovato usando una sostanza chimica chiamata rianodina simile alla caffeina.

La caffeina da sola è in grado di attivare questo recettore per la rianodina per esempio nei recettori di tipo uno; se applichiamo localmente una piccola quantità di caffeina sul muscolo scheletrico cosa succederà? È una sostanza chimica (concentrata in un punto) che attiverà tutti i recettori di rianodina in quel punto, e quindi tutti i sarcomeri che sono localizzati in quel punto/regione, ma non i sarcomeri che sono lontani dal punto di applicazione del caffeina. Quella che otteniamo è una cosiddetta contrattura muscolare, ben diversa da una contrazione.

Differenza contrattura-contrazione: il termine contrazione fa riferimento a quando tutti i sarcomeri di una fibra muscolare sono attivati per cui tutta quanta la fibra si contrae; una contrattura (esempio lesioni muscolari) invece è contrazione di alcuni sarcomeri per cui si contrae solo una regione di quella fibra muscolare.

Perché nella contrazione muscolare si attivano tutti i sarcomeri? Ovviamente perché se innesco un potenziale di azione in un punto della fibra muscolare questo si propaga a tutta la fibra, a tutto il sarcolemma; di conseguenza si contraggono tutti i sarcomeri. Questo è un esempio del vantaggio di avere uno stimolo elettrico, si propaga in maniera rapida e uniforme a tutto il sarcolemma e quindi permette innesco del meccanismo di accoppiamento eccitazione-contrazione in tutta quanta la fibra. Nella contrattura muscolare l'attivazione del sarcomero è solo dove applico la sostanza chimica, non negli altri.

Forti di questo discorso, possiamo considerare una malattia molto grave – ipertermia maligna, una delle principali cause di morte sotto anestesia (molto rare). È una malattia genetica autosomica dominante che colpisce il recettore per la rianodina di tipo uno (1) del muscolo scheletrico e questa mutazione aumenta il tempo di apertura di questo canale per cui il canale mutato permane aperto (quando viene innescata la contrazione) per un periodo di tempo più lungo e quindi abbiamo una fuoriuscita massiccia di ioni calcio. Per cui abbiamo una attivazione eccessiva di tutti i processi intracellulari che dipendono dal calcio – sia contrazione muscolare ma anche ad esempio il consumo di ossigeno e la produzione di calore (da cui deriva il nome ipertermia). Altrettanto importanti per la contrazione muscolare sono i meccanismi che tendono ad abbassare la concentrazione del calcio. Due meccanismi: i) una pompa di membrana che è controtrasporto calcio-sodio (trasporto attivo secondario sodio dipendente) ii) una pompa del reticolo sarcoplasmatico (un trasporto attivo primario, che, con consumo di ATP, sequestra calcio dall'interno del reticolo).

Nella situazione fisiologica abbiamo un bilanciamento tra i meccanismi di rilascio di calcio e meccanismi di recupero di calcio. Nell'economia del metabolismo del muscolo porta anche ad un aumento della glicogenolisi con formazione di glucosio che serve per generare l'ATP necessario e anche un aumento del metabolismo ossidativo nei mitocondri; però tutto questo è bilanciato da per esempio pompa di calcio (mostrata nella diapositiva) che ripompa calcio nel reticolo e abbassa la concentrazione.

Cosa succede nel ipertermia maligna? Sotto effetto scatenante delle sostanze farmacologiche che vengono utilizzate per l'anestesia (gas anestetici o altri farmaci) abbiamo un massiccio rilascio di calcio per cui queste pompe di reticolo non sono più sufficienti e di conseguenza la concentrazione di calcio nella fibra aumenta notevolmente; quindi aumenta la glicogenolisi con la formazione di glucosio e poi anche la formazione di acido lattico (glicogenolisi anaerobica). Questo (acidosi lattica) è uno dei tre sintomi di questa malattia. Il secondo è un aumento incontrollato del ciclo della contrazione muscolare che porta alla rigidità muscolare. Inoltre a causa del processo del metabolismo ossidativo del mitocondrio si ha una produzione eccessiva di calore e quindi un aumento della temperatura corporea (ipertermia).

Qual è la terapia per questa patologia? La prima cosa è interrompere immediatamente l'anestesia, ventilare paziente con ossigeno e vengono anche somministrati dei bloccanti per il rilascio di calcio (farmaco per combattere rigidità muscolare: dantrolene, un bloccante selettivo del rilascio di calcio del reticolo del muscolo scheletrico).

Questa malattia non può essere prevista geneticamente per vari motivi: i) perché finché uno non è sottoposto a un intervento chirurgico non c'è la necessità di saperlo in quanto altrimenti è una mutazione silente in condizioni normali (queste persone non hanno sintomi). ii) perché non è una sola mutazione, sono decine decine differenti mutazione che possono colpire questo recettore per la rianodina. Non esiste ancora un test funzionale (diversamente dal caso della fibrosi cistica) per verificare l'ipertermia maligna. Si potrebbe fare una biopsia muscolare e analizzare i risultati del test. L'unica cosa importante è dunque l'anamnesi e anche sapere cosa fare da parte degli anestesisti.

Meccanica muscolare

Passiamo all'aspetto meccanico della contrazione muscolare. Si chiama appunto meccanica muscolare. Modello fisico del sarcomero di Hill è costituito da un elemento attivo che è motore molecolare (di interazione tra il filamento spesso di miosina e filamento sottile di actina) che è quello che genera forza e due elementi passivi anche essi in grado di generare la forza, ma una forza passiva (sono rappresentati come delle molle): un elemento passivo in serie con il motore e uno in parallelo che oggi si sa essere la titina, molecola altamente elastica. Questo è il modello che rappresenta un sarcomero, la lunghezza di questo modello è la distanza Z-Z. Se vogliamo modellizzare il muscolo dobbiamo mettere tanti di questi elementi uno accanto all'altro. Dato questo modello possiamo considerare varie condizioni alle quale sottoponiamo il muscolo.

ELEMENTO PASSIVO IN SERIE

ELEMENTO ATTIVO (MOTORE MOLECOLARE)

ELEMENTO PASSIVO IN PARALLELO

La titina dal punto di vista biochimico: è una proteina filamentosa di elevato peso molecolare (4000 kDa), è la più grande proteina finora conosciuta. Si dice essere l'impalcatura molecolare del sarcomero ed è una dei principali responsabili della elasticità passiva del muscolo come se fosse una molla, per questo viene chiamato anche molla muscolare o anche bungee-corde.

Anche qui c'è una differenza tra la titina cardiaca e scheletrica che spiega la differente distensibilità passiva di questi muscoli (il muscolo cardiaco ha una maggiore distensibilità di quello scheletrico e questo è importante in fase di diastole per permettere al ventricolo di accumulare maggiore quantità di sangue). Dal punto di vista strutturale consiste di circa 300 domini ripetuti in tandem che sono alternanze di domini Ig-simili (immunoglobuline simili) e FNIII-simili (fibronectina III-simili). Oltre ad altri domini flessibili che sono i domini PEVK (-prolina-glutammato-valina-lisina-) con proprietà elastiche particolari.

Qual è il principio che spiega le proprietà elastiche di questa proteina gigante con domini ripetuti? Questi domini perdono progressivamente la loro conformazione nativa, si srotolano, mano mano che aumenta la forza di trazione. Quando la forza cessa questi domini tendono a riassumere la loro conformazione nativa. Questi domini ripetuti forniscono a questa proteina filamentosa la sua proprietà di "molla molecolare". Questo è il caso della deformazione elastica (c'è anche una deformazione plastica, quando l'oggetto rimane deformato, permane la memoria della forza).

Schema della struttura della titina all'interno di un emisarcomero (metà inferiore della diapositiva). Cosa abbiamo nell'emisarcomero? Abbiamo filamenti di miosina e actina che sono parzialmente sovrapposti (banda A è la regione di sovrapposizione; la regione dove non sono sovrapposti corrisponde alla banda I). Sappiamo anche che i filamenti di miosina sono ancorati alla linea M, mentre invece i filamenti di actina sono ancorati alla linea Z. E' questo fatto che non c'è una interazione diretta che fa sì che filamenti sottili e spessi possano scorrere gli uni sugli altri (teoria dello slittamento dei filamenti).

Invece la titina è una proteina che copre intero emisarcomero, ancorata per quanto riguarda il suo dominio N-terminale al disco Z, e il suo C-terminale è ancorato alla linea M. Per questo fatto l'allungamento del sarcomero porta allo stiramento della titina e da qui nasce la forza passiva elastica del muscolo. Il dominio PEVK lo troviamo in prossimità della linea Z, e invece gli altri domini ripetuti in tandem li troviamo più verso l'estremità C-terminale.

Relazione forza-lunghezza della molecola di titina: inizialmente per piccoli stiramenti la forza generata dalla molecola aumenta di poco, invece per stiramenti sempre più grandi la forza generata aumenta esponenzialmente. Questo è una caratteristica importante; per forze piccole la titina risponde con stiramenti piccoli, invece per stiramenti più grandi la forza aumenta di molto. Questo è spiegato anche da un punto di vista biofisico:

per forze piccole sono responsabili le sequenze PEVK che hanno una loro propria elasticità, mentre per la componente esponenziale (stiramenti grandi) è se come la molla diventasse più rigida.

L'ipotesi è che abbiamo un progressivo srotolamento dei vari domini Ig-simili e infatti se andiamo a misurare con la tecnica delle pinzette ottiche la forza molecolare generata da una molecola di titina, abbiamo dei bruschi aumenti di forza e poi la forza diminuisce di nuovo; questi picchi di forza (si possono misurare) si pensa corrispondono alla deformazione (srotolamento) di un singolo dominio Ig-simile.

La titina non è solo responsabile della contrazione del sarcomero, ma anche del fatto che la forza attiva generata dipende dalla lunghezza del sarcomero, entra in gioco anche durante la contrazione attiva.

Ritorniamo al modello di Hill del sarcomero. Parliamo dell'elemento passivo in serie. A cosa si pensa corrisponda strutturalmente questo elemento passivo in serie? Senz'altro un importante contributo lo danno le fibre tendinee (tendini sono strutture rigide formate da fibre collagene e sono importanti perché trasmettono la forza generata dal muscolo durante la contrazione all'articolazione o all'osso che poi i muscoli muovono). Questo elemento passivo in serie è rappresentato da: i tendini, ma anche tutti gli elementi extracellulari della fibra muscolare, incluso la stessa membrana della cellula muscolare, le proteine che mediano la interazione tra le cellule muscolari; tutto questo contribuisce all'elemento passivo in serie, ma senz'altro fondamentali sono le fibre del tendine.

Vediamo in sintesi i principi del modello di Hill. A riposo, l'elemento attivo (filamenti spessi e sottili) non oppone resistenza allo stiramento, in quanto non c'è interazione tra actina e miosina e quindi i filamenti sottili sono liberi di scivolare uno sull'altro. L'elemento passivo in parallelo spiega gran parte della forza passiva, cioè che il muscolo anche quando è a riposo ha una sua elasticità, si

oppone a uno stiramento con l'aumento della forza che in questo caso si chiama forza passiva. Invece, l'elemento passivo in serie corrisponde alle fibre collagene dei tendini e altre componenti come la membrana cellulare, elementi della matrice extracellulare e così via, ed è importante per spiegare la generazione della forza nella contrazione isometrica (dove non abbiamo per definizione l'accorciamento del sarcomero), quindi, la forza viene scaricata sul tendine grazie a questo elemento passivo in serie.

Parleremo prima di stiramento passivo e poi di contrazione isotonica e poi isometrica. Stiramento vuol dire aumento di lunghezza del sarcomero.

i) Essenzialmente, nello stiramento passivo i filamenti spessi e sottili sono liberi di scivolare uno sull'altro, gran parte dell'elemento che viene stirato è la molecola di titina e quindi abbiamo una generazione di forza passiva, esattamente come secondo la legge di Hook, $F = -k \cdot \Delta x$; il segno meno indica che la forza è di verso opposto allo stiramento, cioè si oppone allo stiramento. K è la costante di Hook, o costante della molla che cambia in base a Δx : se Δx è piccolo, questo k è basso; se Δx è grande, questo k aumenta, quindi k è una funzione di Δx . Ma noi prendiamo per adesso in considerazione stiramenti di piccolo entità.

L'elemento in serie non viene stirato, allungato durante lo stiramento passivo, tutto l'allungamento del Δx è dovuto allo scivolamento dei filamenti sottili.

ii) La seconda situazione è la cosiddetta contrazione isotonica, che consiste in un accorciamento del sarcomero (diminuisce la lunghezza, la distanza Z-Z) (Δx negativo). Isotonica vuole dire a forza costante nel tempo, per esempio quella del bicipite che deve vincere la forza di gravità e il peso dell'oggetto per sollevarlo. Il bicipite si contrae, ma la forza rimane costante.

Come spiega la contrazione isotonica il modello di Hill? Abbiamo l'accorciamento del sarcomero dovuto alla diminuzione della distanza Z-Z dovuta a sua volta all'interazione dei ponti trasversali con scivolamento dei filamenti di actina e miosina, l'attivazione del motore molecolare. In questa situazione, abbiamo generazione della forza, ma non intervengono gli elementi passivi.

iii) Il secondo tipo di contrazione è contrazione isometrica, una contrazione senza accorciamento, cioè una generazione di forza senza accorciamento del sarcomero (e quindi del muscolo), come quando il peso di un oggetto è molto elevato, la forza generata dal muscolo non è sufficiente per sollevarlo e quindi abbiamo una generazione di forza senza accorciamento. Ci siamo? In questo caso, posto che comunque la forza dipende dallo scivolamento dei filamenti (teste di miosina "camminano" sui filamenti di actina), come si spiega la generazione di forza? Qui interviene l'elemento in serie passivo, stirato dall'attivazione del motore molecolare ed è questo che genera la forza in contrazione isometrica. Tanto più viene attivato il motore di actomiosina, tanto maggiore è la forza generata.

Quindi vediamo come il modello di Hill spiega sia stiramento passivo, sia contrazione isotonica, sia isometrica.

Adesso entriamo un po' più al livello sperimentale per parlare delle proprietà del muscolo quando si contrae. Ci sono due forme essenziali, molto diverse, di contrazione muscolare: la forma fondamentale che si chiama scossa muscolare (o twitch, il termine tecnico), e l'altra forma di contrazione fondamentale che è invece la contrazione tetanica.

Inizialmente parliamo della scossa muscolare, e per capire conviene considerare il preparato sperimentale che si utilizza per analizzare la contrazione muscolare, spiegato in questa figura. Abbiamo un muscolo con i suoi due tendini, appeso da una parte al punto fisso e dall'altra parte collegato ad un trasduttore di forza che permette di misurare la forza generata durante la contrazione. Il muscolo viene stimolato elettricamente, quindi applichiamo una corrente elettrica sia direttamente sul muscolo sia sul nervo e in questo modo possiamo indurre la contrazione del

muscolo scheletrico. La stimolazione diretta del muscolo è possibile, la prova sono gli elettro stimolatori che vengono utilizzati per l'allenamento. Se applichiamo un impulso di corrente di breve durata tale da innescare un singolo potenziale d'azione, un singolo spike (non più) nelle fibre muscolari, quella che otteniamo è una scossa muscolare.

Sull'ascissa abbiamo il tempo, sull'ordinata la forza generata. Il tempo 0 è quando applichiamo il singolo stimolo, dopo una certa latenza di alcuni ms dovuta all'accoppiamento elettro-meccanico, il muscolo inizia a contrarsi, ovvero a generare forza. Consideriamo una contrazione isometrica (muscolo non può accorciarsi, perché è fisso a tutti e due gli estremi e quindi può solo generare forza) e misuriamo la forza generata tramite trasduttore di forza. Abbiamo un aumento della forza fino a raggiungere un picco, seguita da una fase di rilasciamento abbastanza simmetrica, cioè il tempo per raggiungere il massimo della forza e per poi tornare allo stato iniziale di riposo. Vediamo che la curva è abbastanza simmetrica, è questa è una caratteristica della scossa muscolare. Questa è dunque una forza transiente generata da muscolo durante una singola contrazione.

La scossa muscolare è una forma di contrazione fisiologica? In generale no, nel senso che tipicamente la scossa muscolare consta di sussulti che per esempio si percepiscono quando ci si sta per addormentare o nel movimento delle palpebre.

Se adesso noi andiamo a verificare la relazione tra la lunghezza del muscolo (ascissa) e la forza generata (ordinata) nella contrazione isometrica otteniamo una curva tipica (rossa).

Sperimentalmente facciamo variare la lunghezza iniziale del muscolo (con la vite micrometrica) che rimane costante durante lo stimolo elettrico (perché è una contrazione isometrica), e osserviamo che la forza generata durante la contrazione ha diversa intensità.

Come si può spiegare questa curva rossa? Questa forza totale si compone della forza passiva (dovuta allo stiramento del muscolo) più la forza attiva (generata dal muscolo durante la contrazione). Secondo il modello di Hill, la forza passiva è quella determinata dalla lunghezza (delta x ?) dello stiramento passivo del muscolo. La forza attiva è invece generata dall'attivazione del motore molecolare.

Se andiamo a considerare la forza attiva (blu), ne emerge una sorta di curva a campana; abbiamo che la forza attiva massima viene generata per una lunghezza (distanza Z-Z) del muscolo (sarcomero) ottimale (L^*). Per una L (lunghezza) ottimale otteniamo il massimo della forza attiva. Se la lunghezza del sarcomero è minore oppure superiore alla lunghezza ottimale, questa forza attiva diminuisce. Vuol dire che il muscolo genera il massimo della forza attiva per una determinata lunghezza precisa. Questo è per esempio importante per avere una prestazione ottimale (forza ottimale generata dal muscolo) che dipende dunque dalla sua lunghezza iniziale. Domande fin qui?

Questa dipendenza della forza attiva dalla lunghezza del sarcomero è una prova della correttezza della teoria dello slittamento dei filamenti. La forza attiva massima la otteniamo quando abbiamo una interazione ottimale tra le teste di miosina e i filamenti di actina. Se sarcomero è troppo lungo cioè stirato oltre questa lunghezza ottimale, oppure è troppo corto cioè stirato di meno della lunghezza ottimale, la formazione dei ponti trasversali risulta meno efficiente e quindi la forza attiva diminuisce in entrambi i casi.

C'è, quindi, una relazione precisa tra lunghezza del sarcomero e forza attiva generata dal sarcomero durante la contrazione. Tuttora si discute su quali siano i meccanismi alla base; l'ipotesi attuale è che contribuiscano due fattori differenti: uno è che la sensibilità del sarcomero a ioni calcio cambia a seconda della lunghezza (avremo la massima sensibilità del sarcomero agli ioni del calcio alla

lunghezza ottimale del sarcomero); la seconda ipotesi è che la titina, oltre che a determinare la forza passiva, determina anche questa relazione tra lunghezza e la forza attiva.

Il modello mostra come la titina (legata alla linea Z e M) influisce sull'efficienza della contrazione del sarcomero.

Quando il sarcomero viene stirato, la molecola di titina viene stirata. Questa molecola di titina, essendo una molla molecolare, genera una forza passiva che si suppone abbia due componenti: una radiale (F_r) e una componente longitudinale (F_l). (ricordiamo che la titina decorre trasversalmente dalla linea Z fino alla linea M). La componente radiale avvicina il filamento spesso a quello sottile e quindi facilita l'interazione tra miosina e actina; invece, la componente longitudinale sarebbe collegata con quanto le teste di miosina protrudono dal filamento spesso; stirando il sarcomero, questo sarebbe collegato con una maggiore estensione delle teste di miosina e questo contribuirebbe ad aumentare l'efficienza dell'interazione tra actina e miosina.

Per riassumere la titina influirebbe positivamente sull'efficienza della contrazione muscolare in due modi: avvicinando i filamenti spessi e sottili e secondo un meccanismo che aumenta l'efficienza delle teste di miosina, che, avvicinate ad actina, le fa protrudere di più. Oggi si pensa che la titina contribuisca in maniera essenziale a questo fenomeno della dipendenza della forza attiva dalla lunghezza del sarcomero.

Abbiamo discusso fin qui della scossa muscolare.

L'altra forma di contrazione muscolare fondamentale è il tetano muscolare o contrazione tetanica. Possiamo già intuire che la forma fisiologica della contrazione muscolare è la contrazione tetanica; possiamo muovere gli oggetti in maniera regolare, uniforme, se invece questo movimento fosse dovuto a scossa muscolare ci muoveremmo tutti a scatti.

Questa immagine rappresenta la sommazione temporale di singole scosse fino a formare un tetano. Abbiamo inizialmente un singolo potenziale di azione che innesca una singola scossa muscolare. Successivamente applichiamo una stimolazione ripetuta (ogni trattino è uno spike); dato che il potenziale di azione è di breve durata, possiamo indurre un secondo potenziale di azione non appena siamo fuori dal periodo refrattario. La scossa muscolare ha una durata molto maggiore del periodo refrattario del potenziale di azione e ciò vuole dire che se si innesca un secondo potenziale di azione, quello che entra si aggiunge a quello che era già entrato e quindi questo attiva ulteriormente i sarcomeri. Quindi la forza della seconda scossa si somma alla prima e così via. La forza totale durante il tetano muscolare è dunque maggiore della forza della singola scossa. In questo (secondo) caso è un tetano imperfetto, dove riconosciamo cioè ancora le singole scosse muscolari. Se la frequenza di stimolazione è molto elevata, le singole scosse vengono fuse e si ha il cosiddetto tetano perfetto, dove la forza generata è costante. La forza tetanica è molto maggiore rispetto alla forza generata durante una singola scossa. La forza tetanica, oltre ad avere il vantaggio di generare una forza che è costante nel tempo, permette anche di generare una forza molto maggiore di quella della singola scossa.

Il muscolo scheletrico in presenza di stimoli ripetuti e di una frequenza sufficiente può essere "tetanizzato", cioè può essere portato a produrre una contrazione tetanica. Qual è la frequenza di fusione di singole scosse (frequenza alla quale non riconosciamo più le singole scosse)? La frequenza è circa 40-50 spike/s, cioè uno stimolo di frequenza pari a 40-50 Hz.

Questo è importante perché la corrente elettrica casalinga ha proprio una frequenza di 50 Hz; questo è proprio il problema quando uno prende la scossa; questa corrente alternata a 50 Hz può indurre un tetano muscolare, per cui l'individuo rimane attaccato (classico incidente da folgorazione), a causa della contrazione tetanica, la mano si contrae e per quanto il soggetto voglia aprirla, non riesce.

Questo principio importante del tetano muscolare o contrazione tetanica, sommazione di singole scosse avviene in modo che non abbiamo più un transiente di forza (come nella scossa muscolare), ma abbiamo una forza costante, che ci permette di afferrare un oggetto e prenderlo in mano oppure di tenere la posizione retta (contrazione tetanica dei muscoli anti-gravitazionali).

Abbiamo visto, nel caso della contrazione isometrica, il rapporto tra la forza attiva e la lunghezza. Adesso vediamo la contrazione isotonica.

In essa, la relazione importante è quella tra la velocità di accorciamento e il carico.

Modello sperimentale: abbiamo sempre il muscolo che stimoliamo, ma questa volta è libero di contrarsi cioè di accorciarsi rispetto a contrazione isometrica dove il muscolo non poteva accorciarsi (la lunghezza era fissa). Nella contrazione isotonica, abbiamo oltre ad un trasduttore di forza, un trasduttore di lunghezza che ci permette di misurare le variazioni di lunghezza e anche le variazioni di lunghezza su tempo che non è altro che una velocità ($v=s/t$). Il muscolo per accorciarsi deve sollevare il peso, cioè generare una forza almeno uguale al peso dell'oggetto.

Qual è la relazione velocità/carico? È espressa da questo grafico dove abbiamo sull'ascissa il carico (la forza peso generata dal contrappeso) e sull'ordinata la velocità di accorciamento. Man mano che il carico aumenta, diminuisce la velocità di contrazione, man mano che il carico diminuisce, aumenta la velocità di contrazione; per carichi piccoli il muscolo si accorcia velocemente, per carichi elevati il muscolo ha una velocità di contrazione più bassa. Ciò corrisponde anche all'esperienza comune; carichi piccoli possono essere spostati velocemente, carichi grandi possono essere spostati lentamente.

La relazione velocità/carico corrisponde a curva rossa. Esiste anche una relazione matematica (empirica) che è stata trovata per la prima volta da Hill, da cui prende il nome: equazione di Hill – $V=b*(P_0-P)/(P+a)$, dove il V è la velocità di contrazione; b è un parametro empirico; P è il carico e P_0 è il carico massimo isometrico (carico per il quale il muscolo non si accorcia più); a è un altro parametro determinato sperimentalmente. È una relazione asintotica.

V_0 (sull'ordinata) è la velocità massima che si raggiunge a carico nullo. V_0 non è determinabile sperimentalmente, solo approssimato (a differenza di P_0) perché il muscolo ha una sua propria massa, il suo proprio peso che non possiamo ridurre a 0.

Il grafico presenta una particolarità: la curva rossa si può proseguire oltre P_0 , dove la velocità assume valori negativi per carichi che sono maggiori del carico massimo isometrico. Questo significa che c'è un allungamento del muscolo. Il muscolo si contrae, generando la forza, ma questa forza che genera non è sufficiente per opporsi a questo carico superiore al carico massimo per cui il muscolo si rilascia, viene stirato, si allunga poiché non riesce a opporsi. La curva prosegue fino a diventare abbastanza ripida; cosa significa questo? Abbiamo un punto di rottura degli elementi strutturali per cui il muscolo viene stirato è abbiamo il cosiddetto strappo muscolare.

Oltre la curva velocità/tensione, abbiamo anche la curva (nera) potenza/tensione. La potenza è uguale al lavoro sul tempo e dato che abbiamo una velocità (spazio/tempo) possiamo calcolare la potenza come prodotto di velocità e carico. Vuol dire che il muscolo genera la massima potenza per un carico che è più o meno a metà del carico massimo isometrico.