



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

ESCUELA DE BIOLOGÍA

**DISEÑO Y DESARROLLO DE UN SIMULADOR DE LA
CONTRACCIÓN MUSCULAR**

Tesis presentada como requisito para obtener el título de:
Licenciatura en Biología

**PRESENTA:
ERIKA ALARCÓN PONCE**

Asesor de la tesis: Dr. Arturo Reyes Lazalde.



SEPTIEMBRE 2015

El proyecto de tesis titulado “Diseño y desarrollo de un simulador de la contracción muscular”, se desarrolló en el Laboratorio de Biología Interactiva de la Escuela de Biología de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, bajo la dirección y asesoría del Dr. Arturo Reyes Lazalde.

DEDICATORIAS PERSONALES

Dedico éste trabajo a mis padres porque ellos me apoyaron desde que tomé la decisión de comenzar a estudiar esta licenciatura, agradezco su paciencia y cada uno de sus esfuerzos brindados para ayudarme día a día con los estudios.

AGRADECIMIENTOS ACADÉMICOS

Agradezco al mi tutor, el Dr. Arturo Reyes Lazalde por aceptarme en su equipo, por enseñarme algo nuevo cada día, por la paciencia y por su tiempo dedicado para realizar este trabajo que me ha brindado nuevos conocimientos.

ÍNDICE

RESUMEN

1 INTRODUCCIÓN	9
1.1 Aspectos históricos	10
1.2 Anatomía del Músculo Esquelético	15
1.2.1 Fascia.....	16
1.2.2 El tendón.....	17
1.2.3 Fibra muscular.....	17
1.2.4 Miofibrillas.....	18
1.2.5 Huso muscular.....	18
1.2.6 Órgano tendinoso de Golgi.....	19
1.2.7 Túbulos T o túbulos transversos.....	20
1.2.8 Retículo sarcoplásmico.....	21
1.3 SARCÓMERO	23
1.3.1 Filamentos gruesos y delgados.....	24
1.3.1.1 <i>Miosina</i>	25
1.3.1.2 <i>Actina</i>	27
1.3.1.3 <i>Actomiosina</i>	28
1.3.1.4 <i>Tropomiosina</i>	29
1.3.1.5 <i>Troponina</i>	30
1.3.1.6 <i>Titina</i>	31
1.4 FISIOLÓGÍA MUSCULAR	31
1.4.1 Acople excitación-contracción.....	31
1.4.2 Contracción muscular.....	33
1.4.3 Curvas velocidad vs carga (fuerza).....	38
1.4.4 Fuerza activa y fuerza pasiva.....	42
1.4.5 Modelo de Hill.....	42
1.4.6 Modelo de los puentes cruzados.....	44

2 JUSTIFICACIÓN	46
3 OBJETIVO GENERAL	46
4 OBJETIVOS PARTICULARES	47
5 MATERIAL Y MÉTODOS	48
5.1 Módulo I.....	48
5.2 Módulo II.....	49
5.3 Módulo III.....	49
6 RESULTADOS	51
6.1 MÓDULO I: Contracción Isotónica.....	52
6.1.1 Velocidad/desplazamiento.....	52
6.1.1.1 <i>Ejemplo 1: Simulación con parámetros de referencia</i>	53
6.1.1.2 <i>Ejemplo 2: Experimento con coeficiente de fricción mayor</i>	53
6.1.1.3 <i>Ejemplo 3: Experimento con coeficiente de fricción menor</i>	54
6.1.2 Modelo de Hill: contracción isotónica.....	54
6.1.2.1 <i>Ejemplo de simulación</i>	55
6.1.3 Tendón deformación-carga.....	56
6.2 MÓDULO II: Contracción Isométrica.....	57
6.2.1 Contracción isométrica.....	57
6.2.1.1 <i>Ejemplo 1: Experimento con longitud inicial al inicio de la tensión pasiva</i>	57
6.2.1.2 <i>Ejemplo 2: Experimento con longitud inicial óptima</i>	58
6.2.2 Contracción isocinética.....	58
6.2.2.1 <i>Ejemplo 1: Experimentos variando la fuerza máxima (Po)</i>	59
6.2.2.2 <i>Ejemplo 2: Experimentos variando la velocidad máxima (Vo)</i>	59
6.2.2.3 <i>Ejemplo 3: Variaciones del parámetro a/Po</i>	60

6.2.3 Velocidad-fuerza.....	61
6.2.3.1 <i>Ejemplo 1: Variaciones en el parámetro “c”</i>	61
6.3 MÓDULO III: Modelo de Interacción Actina-Miosina.....	62
6.3.1 Contracción isométrica actina-miosina.....	62
6.3.2 Tiempo de interacción actina-miosina.....	63
6.3.2.1 <i>Ejemplo 1: Sacudida muscular en músculos rápidos y lentos</i>	63
6.3.2.2 <i>Ejemplo 2: Incremento de los tiempos de interacción actina-miosina</i>	64
6.3.3 Sumación y tétanos.....	64
6.3.3.1 <i>Ejemplo 1: Estímulos a frecuencia baja</i>	65
6.3.3.2 <i>Ejemplo 2: Sumación</i>	65
6.3.3.3 <i>Ejemplo 3: Tétanos</i>	66
7 DISCUSIÓN	67
8 CONCLUSIÓN	70
9 BIBLIOGRAFÍA	71
10 ANEXOS	77
10.1 Ecuación de Hill.....	77
10.2 Modelo de Wexler et al. (1997).....	79
10.3 Modelo compartamental.....	81

RESUMEN

La interacción de los animales con su entorno, su comportamiento, su sobrevivencia e incluso su evolución está ligada a la actividad motora. La importancia de la locomoción y las actividades motoras propician que el sistema motor sea el sistema corporal más grande. El desarrollo del conocimiento de la fisiología muscular, se debe a los avances de la física y la química. Las bases de la fisiología muscular se obtuvieron del estudio de la contracción muscular. En los movimientos realizados en el medio terrestre predomina la contracción isotónica, en el medio acuático la mayor eficacia se alcanza mediante la contracción isocinética (la velocidad y la intensidad se mantienen constantes a lo largo de todo el movimiento). En el laboratorio, en músculo aislado, se pueden tener dos condiciones experimentales: contracción isotónica e isométrica. En el primer caso, uno de los extremos está fijo y el otro puede moverse. En el segundo caso, los dos extremos están fijos. Cuando se estimula el nervio motor o directamente al músculo se produce una sacudida muscular. Una sacudida muscular se puede definir como el cambio en la fuerza muscular con respecto del tiempo. La intensidad de la sacudida no cambia por la intensidad del estímulo, pero sí por la frecuencia de estímulo. Un aumento en la frecuencia del estímulo produce una sumación e incluso un tétanos. Se han demostrado dependencias entre la fuerza muscular (o carga) con la velocidad de acortamiento y entre la fuerza muscular y la longitud de la fibra. A partir de los resultados experimentales se han derivado modelos matemáticos. El modelo de A. V. Hill (1938) para la contracción del músculo esquelético es el modelo clásico macroscópico de la contracción que interrelaciona eventos energéticos con los elementos mecánicos intrínsecos. Existe otro tipo de modelos microscópicos como el propuesto por A. F. Huxley y Simmons (1971) que describe la interacción de los puentes cruzados. Otros modelos matemáticos tipo Hill en donde se agrega la unión de calcio con la troponina C es el modelo propuesto por Wexler et al. (1997). En este trabajo, se

desarrolló un programa computacional para la enseñanza de la mecánica muscular. Fue elaborado en lenguaje Visual Basic versión 5.0 para ambiente Windows® XP a Windows® 8. Consta de tres módulos: (1) Contracción isotónica, (2) Contracción isométrica y (3) Interacción actina-miosina. Cada módulo está formado por tres simuladores. El módulo de contracción isotónica está formado por dos simuladores: “desplazamiento-velocidad” y “tendón deformación-carga”. El módulo de contracción isométrica está formado por tres simuladores: “contracción isométrica”, “fuerza vs velocidad (isocinética)” y “velocidad vs fuerza”. El módulo de interacción actina-miosina está formado por: “contracción isométrica (actina-miosina)”, “tiempo de interacción actina-miosina” y “sumación y tétanos”. En cada caso se puede modificar el valor de las variables y observar el efecto que tienen en los resultados. Por ejemplo, modificar la carga, la fuerza máxima, la velocidad de contracción máxima o las variables dinámicas de Hill.

1. INTRODUCCIÓN

El tejido muscular se encarga, principalmente, de producir el movimiento de órganos y segmentos óseos en el cuerpo. De acuerdo a la función específica, los músculos se pueden clasificar como: cardíaco, liso y esquelético (Ross y Simmons, 2007). El tamaño y el aspecto de los músculos no son exactamente iguales entre uno y otro, pero todos están compuestos por fibras musculares.

Los músculos esqueléticos son los motores del cuerpo. Representan más de una cuarta parte del peso. Ellos se insertan a los huesos del esqueleto y sirven para producir movimientos o ejercer fuerza. Por lo tanto son fundamentales para actividades tales como el movimiento voluntario, el mantenimiento de la postura, respirar, comer, dirigir la mirada y la producción de gestos y expresiones faciales, entre otros. Consiguen realizar su función gracias a la posibilidad de transformar energía química en energía mecánica.

Otra clasificación se da según el órgano sobre el que actúan, voluntarios e involuntarios, según la vía neural como sean activados. Por ejemplo, el músculo cardíaco se encarga de la función de bombeo del flujo sanguíneo; el músculo liso es el encargado de mover los órganos viscerales, vasos sanguíneos o glándulas; y el músculo estriado o esquelético es el encargado de producir el movimiento de los segmentos óseos.

La función de los diferentes músculos del cuerpo, se liga estrechamente con su forma, posición y tipo de movimiento en el que participa. Si el músculo trabaja en pro del movimiento principal se le llama agonista, mientras que si se opone a ese movimiento principal recibe el nombre de antagonista. A su vez, la geometría permite clasificar al músculo atendiendo a su forma, como por ejemplo, músculo plano, circular, anchos, largo, corto, etc. según sea el caso (Ross y Simmons, 2007).

Aspectos históricos

En Egipto, en el siglo XVII a.C, ya se trataban temas de neurocirugías y aspectos médicos y mecánicos de fallos en la columna vertebral como consta en los papiros de Edward (1550 a.C.). Transcurren casi diez siglos hasta que, en el mundo occidental, fueran los griegos los primeros en preguntarse acerca del movimiento.

El primero en comenzar a describir los elementos que actúan como ejecutores del movimiento fue Aristóteles (384-322 a.C.). En los tratados “Historia de los animales”, “movimiento de los animales” y “progresión de los animales” describe la acción de los músculos y hace un análisis geométrico de ellos. Hasta el siglo II d.C. Galen (131-201 d.C.), el padre de la medicina del deporte, usa los números para describir a los músculos (Ramírez, 2011). En su ensayo “De motu musculorum” comienza a hablar sobre nervios motores y sensoriales, músculos agonistas y antagonistas. Aunque para esta época ya se sabía que los músculos eran los responsables del movimiento, aún no se tenía claro qué producía la contracción muscular.

Por aquella época se acuña la palabra músculo, proveniente del diminutivo latino musculus, mus (ratón) y la terminación para diminutivos -culus. Los romanos dieron este nombre ya que en el momento de la contracción, el músculo bíceps del brazo parecía tener la forma de un pequeño ratón.

Leonardo Da Vinci (1452-1519) durante el siglo XV retoma el estudio de la anatomía y cinesiología. Describió la mecánica del cuerpo durante diferentes movimientos como, incorporarse, caminar en terreno llano, caminar cuesta arriba, descender y saltar.

La contracción muscular seguía proponiendo interrogantes y en la búsqueda de respuestas Francesco María Grimaldi afirmó en 1663 que escuchaba la contracción (Ramírez, 2011).

Fue hasta la invención del estetoscopio electrónico y el análisis computacional cuando Oster (1984) comprobó la proporcionalidad entre el sonido producido y la fuerza ejercida por un músculo durante una contracción isométrica constante.

Luigi Galvani (1737-1798) observa que los músculos de la rana algunas veces se contraían al tocarlos con un escalpelo, lo que le permitió llegar a la conclusión de que allí había “electricidad que provenía de los nervios”, haciendo de esta la primera explicación de la presencia de potenciales eléctricos en nervios y músculos, por lo que también se le conoce como padre de la neurología experimental (Ramírez, 2011).

En el contexto de mecánica y termodinámica, A. V. Hill (1886-1977) propone un modelo del consumo de oxígeno del músculo, lo que le permitió ganar el premio nobel en 1922 (figura 1). Hasta mediados de siglo cuando se pudo observar el músculo a nivel microscópico, detectando las interacciones físicas y químicas en el sarcómero y se propuso la teoría del elemento deslizante.

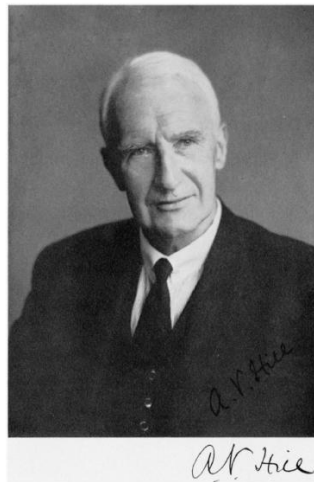


Figura 1. A. V. Hill, Premio Nobel en 1922. Con su trabajo predice la existencia de un componente que produce rozamiento en los músculos en consecuencia calor y fuerza, posteriormente se encontró que este componente es la interacción proteica.

La teoría del elemento deslizante se presentó el 22 de mayo de 1954. Como en muchas historias de la ciencia, fueron dos grupos de investigación que al mismo tiempo dieron cuenta de estos elementos: por un lado A. F. Huxley y Niedergerke; y por otro lado, H. Huxley y Hanson (1954) publicaron en la revista Nature de 1954 sus artículos uno en seguida del otro. Era muy difícil mantener el ancho de la sarcómera durante la contracción. Se inventó la técnica de fijación de la longitud (fijación de espacio) para el músculo. Con estos trabajos se mostraban por medio de microscopía de interferencia y contraste de fases, que el ancho de las bandas A de las fibras musculares permanecía constante durante la contracción y se fijaba el ancho del sarcómero con esta técnica (figura 2 y 3). En consecuencia se dio paso al estudio de la relación fuerza muscular contra el ancho del sarcómero (Figura 4) (Gordon et al., 1966). En 2014, se cumplió el 50 aniversario de la teoría de la interacción actina y miosina, que predijo Hill.

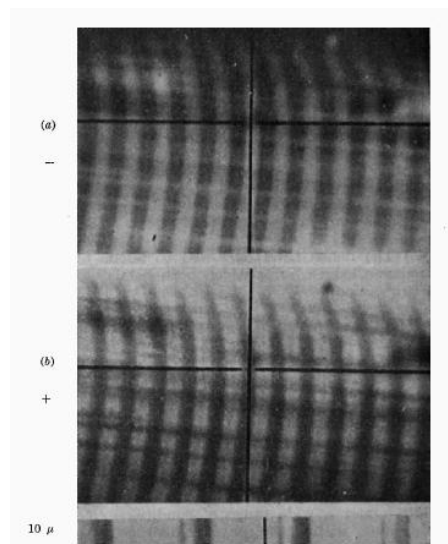


Figura 2. Fibras musculares (a) en negativo, (b) en positivo. Longitud de la sarcómera 3 μ (trabajo de A. F. Huxley y Niedergerke, 1954).

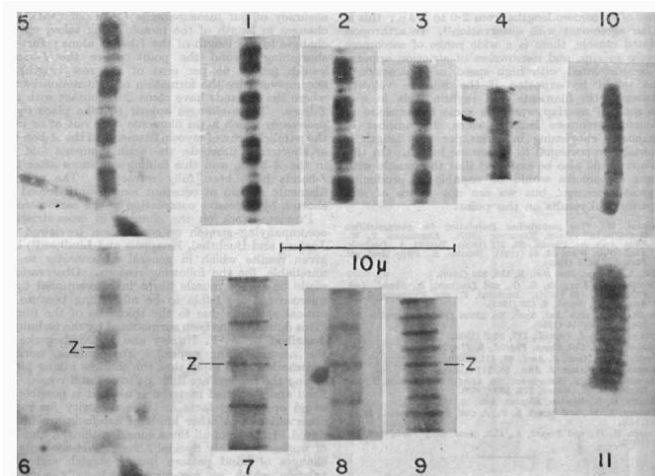


Figura 3. Micrografía en contraste de fase.1-4: Sarcómeros de una misma miofibrilla durante la contracción. 5-6:Fibra estirada, antes y después de la extracción de miosina.7,8 y9: Fibras después de la extracción de la miosina.7:longitud en reposo, 8: 90% de longitud en reposo y 9: 75% de longitud de reposo. 10-11: Fibra con contracción de banda (antes y después de la extracción de miosina)(H. Huxley y Hanson, 1954.)

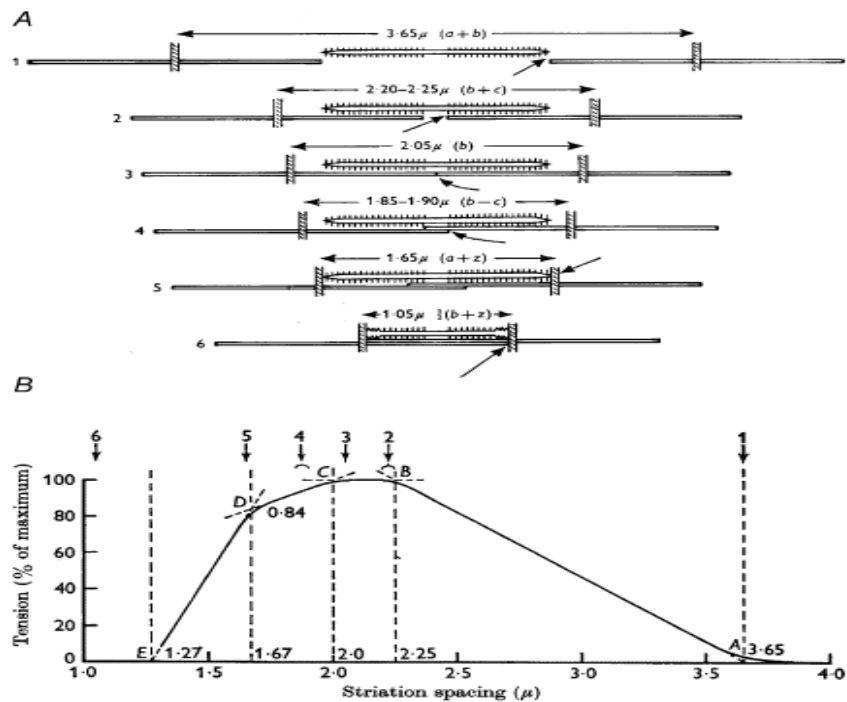


Figura 4. Relación longitud – tensión del músculo esquelético de rana. La técnica de fijación de espacio permitió encontrar esta relación (Gordon et al., 1966).

El ámbito científico acepta la teoría del elemento deslizante y con ello surge la pregunta de la causa del deslizamiento. Con la ayuda de los avances tecnológicos se permitió visualizar el músculo a niveles ultra-estructurales. Las primeras micrografías electrónicas mostraron una unión entre los filamentos de actina y miosina en el punto de solapamiento, a los que se le llamaron puentes cruzados (A. F. Huxley y Simmons, 1971).

En la década de los años 70, Huxley propone el concepto de golpe de fuerza donde establece que el rango de deslizamiento entre los filamentos de miosina y actina es de 10 nm (A. F. Huxley y Simmons, 1971). La primera demostración directa de que la cabeza de la miosina era el motor funcional que causa el deslizamiento en fibras aisladas de actina en presencia de ATP fue hecha en 1987 (Toyoshima et al., 1987). Fue en la década de los 90 cuando se hizo la primera medición directa del golpe de fuerza por una única molécula de miosina (Finer et al., 1994), mostrando un gran parecido con las mediciones realizadas por A. F. Huxley y Simmons en 1971 en el músculo completo.

1.1 ANATOMÍA DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO

El músculo esquelético es un órgano compuesto por células altamente especializadas que tienen la capacidad de contraerse. Para su funcionamiento requiere la inervación de las motoneuronas y la irrigación sanguínea (Ross y Siamonds, 2007).

Los músculos están constituidos por células alargadas, las fibras musculares, el tejido conectivo o conjuntivo que las rodea y que contiene también nervios, vasos y capilares sanguíneos, y por los tendones que permiten su inserción a los huesos. Las células musculares o miocitos que están especialmente diferenciadas reciben el nombre de fibras musculares. Cada fibra muscular está cubierta y separada de las fibras adyacentes por una fina capa de tejido conectivo llamada

endomisio. Otra capa de tejido conectivo, el perimisio, circunda un paquete de 20 a 150 fibras constituyendo un fascículo. Rodeando al músculo completo se encuentra una fascia de tejido conectivo conocida como epimisio (McArdle y Katch, 1996).

Las fibras musculares esqueléticas son células multinucleadas formadas por fusión de células uni-nucleadas, alargadas, llamadas mioblastos, cuyos núcleos están dispuestos alrededor del borde de la fibra.

La arquitectura muscular es la disposición macroscópica de las fibras musculares en el interior del músculo (Lieber et al., 2000), estando íntimamente relacionada con la funcionalidad del músculo. Para estudiar la arquitectura muscular se utilizan cinco parámetros. La longitud del músculo, representada por la distancia desde el origen de la fibra más proximal hasta la inserción de la fibra más distal. La longitud de la fibra, se mide por microdissección de fibras individuales. El ángulo de penetración es representado por la dirección de las fibras musculares con respecto al eje de generación de fuerza. La longitud del sarcómero está representado por la distancia de los discos Z adyacentes y finalmente el área fisiológica de la sección transversal (AFST) es el área por donde pasan perpendicularmente las fibras musculares (Azizi et al., 2008).

1.1.1 Fascia

La fascia es un tejido conectivo que rodea y separa músculos, tejidos y cavidades y que se encuentra formado principalmente por una alta densidad de fibras de colágeno, organizada en forma de red lo que le confiere una alta rigidez en todas las direcciones. Las funciones principales que se le otorgan son dar forma y proteger a los músculos de rozamiento con otras estructuras; además es la responsable de la comunicación intra-órganos en procesos metabólicos, químicos y hemodinámicos (Chaitow, 2011).

Cuenta con gran cantidad de inervaciones de receptores sensoriales que captan la presencia de dolor (nociceptor); cambio de movimiento (propioceptores); cambio de presión y vibraciones (mecanorreceptores); cambio en el medio químico (quimiorreceptores) y fluctuación en la temperatura (termorreceptores) (Chaitow, 2011). Dependiendo de la cantidad de fibras de elastina, la fascia será más o menos extensible.

1.1.2 El tendón

El tendón es tejido conectivo que se encarga de insertar el músculo a los huesos o fascias y de esta manera transmitir la fuerza producida por los músculos a cada uno de los segmentos óseos (Standring, 2009).

Los tendones conectan ambos extremos del músculo a la cubierta más externa del hueso (el periostio). Los tejidos del tendón están entremezclados con las fibras de colágena del hueso. Esto forma una unión difícil de separar excepto durante el estiramiento severo.

1.1.3 Fibra Muscular

Es una célula cilíndrica alargada, polinucleada, cuyos núcleos se encuentran situados inmediatamente por debajo de la membrana. Son las células más largas del organismo y se originan por la fusión de muchas células embrionarias individuales. En anfibios y mamíferos el diámetro es de 10 a 100 μm , y una longitud que puede variar entre decenas de μm y decenas de cm (Bruke, 1858).

En su gran mayoría las fibras musculares están inervadas por un solo axón, que hace contacto con la fibra en una zona especializada denominada placa neuromuscular o placa motora. Las fibras musculares se caracterizan por tener en su interior dos tipos de organelos altamente especializados: las miofibrillas que constituyen el aparato contráctil de los músculos, y el retículo sarcoplásmico.

Los principales tipos reconocidos de fibras musculares son: oxidantes-lentas(SO) o tipo I; oxidantes-rápidas/glucolíticas (FOG) o tipo II A; y glucolíticas-rápidas(FG) tipo II B. Sin embargo, hoy pueden distinguirse no sólo por la rapidez con que pueden contraerse y relajarse, sino también por su color, sus características metabólicas, resistencia a la fatiga, composición enzimática e isoforma de la miosina.

Las fibras tipo I se contraen lentamente, usando el sistema energético aeróbico para producir la contracción.

Las fibras rápidas (FG) generan una contracción rápida, usando de manera inmediata la energía almacenada en fosfágenos y la energía de procesos anaeróbicos glucolíticos, de ahí su nombre de fibras glucolíticas.

Las tipos FOG son fibras intermedias que poseen características comunes a las dos anteriores (Larsson y Moss,1993).

1.1.4 Miofibrillas

Cada fibra está compuesta de pequeñas unidades funcionales que se encuentran paralelas al eje longitudinal de la fibra, éstas son las fibras o miofibrillas, que tienen aproximadamente 1 μm de diámetro, son ases de proteínas elásticas y contráctiles que llevan a cabo la función de la contracción y están compuestas de unidades aún más pequeñas que se encuentran paralelos al eje de la miofibrilla.

Los miofilamentos están formados por varias proteínas que tienen una función estructural o que pueden afectar la interacción de los filamentos de proteína durante la acción del músculo.

1.1.5 Huso muscular

Los husos musculares se hallan entre las fibras musculares esqueléticas, denominadas fibras extrafusales. Un huso muscular está compuesto por entre 4 20 pequeñas fibras musculares especializadas, llamadas fibras intrafusales (dentro del huso), y las terminaciones nerviosas, sensoras y motoras, asociadas a estas fibras. Una vaina de tejido conectivo rodea el huso muscular y se une al

endomiosio de las fibras extrafusales. Las fibras intrafusales están controladas por neuronas motoras especializadas, denominadas neuronas motoras gamma. Por el contrario, las fibras extrafusales están controladas por las neuronas motoras alfa. Puesto que el huso muscular está unido a las fibras extrafusales, siempre que éstas fibras se elongan, la región central del huso muscular también lo hace.

Las terminaciones nerviosas sensoras que envuelven esta región central del huso muscular transmiten información a la médula espinal cuando esta región se alarga, información al sistema nervioso central sobre la longitud del músculo. Controlan la longitud del músculo (Silverthorn, 1998).

1.1.6 Órgano tendinoso de Golgi

Son receptores sensoriales encapsulados, a través de los cuales pasa un pequeño haz de fibras de tendones musculares. Aproximadamente entre 5 y 25 fibras musculares suelen estar conectadas con cada órgano tendinoso de Golgi. Operan como un indicador de la intensidad del esfuerzo, un instrumento que percibe los cambios en la tensión. Su sensibilidad es tan grande que pueden reaccionar a la contracción de una sola fibra muscular. Estos receptores sensores son de naturaleza inhibitoria, llevando a cabo una función protectora, reduciendo las posibilidades de que se produzcan lesiones. Cuando son estimulados, estos receptores inhiben los músculos que se contraen (agonistas) y excitan los músculos antagonistas.

Se encuentra en el tendón muscular, cerca del punto de conexión de la fibra muscular con el tendón. A diferencia de la acción facilitadora del huso neuromuscular, el órgano tendinoso de Golgi tiene un efecto de inhibición sobre el músculo al contribuir a un reflejo que limita la tensión. Puesto que el órgano tendinoso de Golgi se encuentra alineado en series con las fibras musculares que se contraen, éstas se activan con la tensión o el estiramiento en el músculo. Tras la activación, los impulsos sensoriales causan una inhibición de las neuronas

motoras alfa del músculo que se contrae y de sus sinergistas, limitando de este modo la cantidad de fuerza producida (figura 5) (Silverthorn, 1998).

Cuando la tensión del músculo alcanza un nivel potencial dañino, el órgano tendinoso de Golgi se excita, reduciendo de este modo la excitación del músculo.

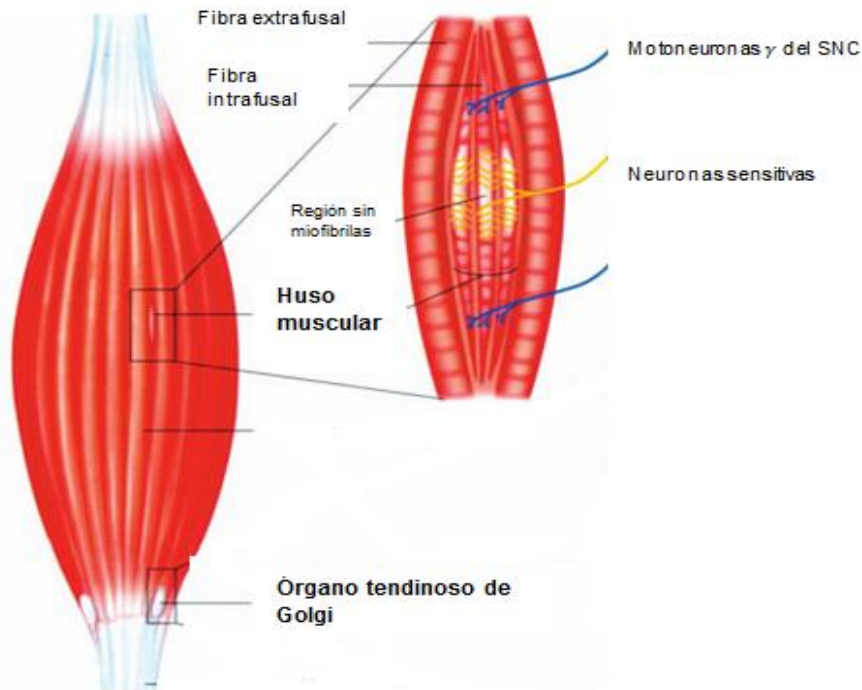


Figura 5.-Localización del huso muscular y el órgano tendinoso de Golgi en el músculo esquelético (Wilmore y Costill,2007)

1.1.7 Túbulos T o túbulos transversos

Los túbulos T o túbulos transversos son invaginaciones del sarcolema que penetran hacia el interior de la fibra perpendicularmente a la superficie. Permiten que el potencial de acción que se origina en la superficie de la célula en la placa motora se propague hasta alcanzar el interior de la fibra. Se extienden transversalmente a todo lo ancho de las fibras musculares formando redes que en el músculo de anfibio están localizadas a nivel de las líneas Z (Franzini-Amstrong, 1964).

Las cisternas del retículo sarcoplásmico se asocian con los túbulos T formando una estructura conocida como *tríada* que es fundamental para la contracción muscular (figura 6).

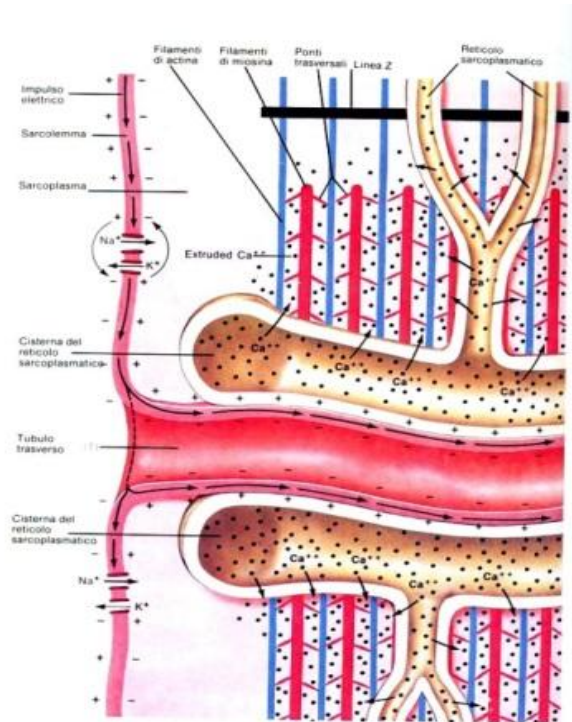


Figura 6. Esquema de los túbulos T. El potencial de acción muscular viaja por todos los túbulos despolarizando a la membrana del retículo y activando canales de calcio dependientes de voltaje. (Randall et al., 1998)

1.1.8 Retículo Sarcoplásmico

Las fibras musculares contienen un extenso retículo sarcoplásmico, el cual se dispone de forma especial alrededor de las miofibrillas. Es una red extensa de túbulos interconectados y vesículas (McComas, 1996). La función de dicha estructura es concentrar y secuestrar iones de calcio.

En la mayoría de los músculos el RS se encuentra en estrecha proximidad con las miofibrillas, extendiéndose longitudinalmente en paralelo con ellas y también transversalmente alrededor de ellas, mostrando una periodicidad estructural coincidente con las estriaciones de las miofibrillas (figura 7).

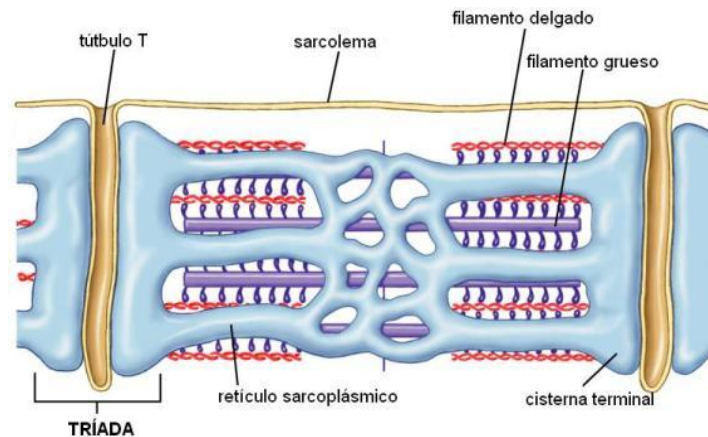


Figura 7. Esquema del retículo en el músculo estriado

Tomado de http://www.genomasur.com/BCH/BCH_libro/capitulo_10.htm#musculos.

Estructuralmente el RS se puede dividir en diferentes regiones: las cisternas terminales, las cisternas intermedias ensanchadas, los túbulos longitudinales y las cisternas “fenestradas”.

1.2 SARCÓMERO

Si las miofibrillas se observan al microscopio muestran un patrón repetitivo de zonas claras alternadas con zonas oscuras que confieren a la miofibrilla un aspecto estriado. Las unidades de repetición de este patrón se denominan sarcómeros, que en músculos de vertebrados, en estado de reposo en el cuerpo, tienen una longitud que varía entre 2,1 y 2,7 μm (Brooks,2003).

En corte longitudinal se observa bandas oscuras alternando con bandas claras. Las bandas oscuras son anisotrópicas, por lo que se denominan bandas A, mientras que las claras son isotrópicas y se les denomina bandas I. Las bandas I se acortan durante la contracción, mientras que la longitud de las bandas A

permanece constante. En la mitad de una banda I se aprecia una delgada línea transversal; es la línea Z. Las líneas oscuras trasversales representan las líneas Z, que dividen las miofibrillas en sarcómeros, y como se describió por microscopia de contraste de fase se encuentran en el centro de las bandas claras, o bandas I (figura 8) (Brooks, 2003).

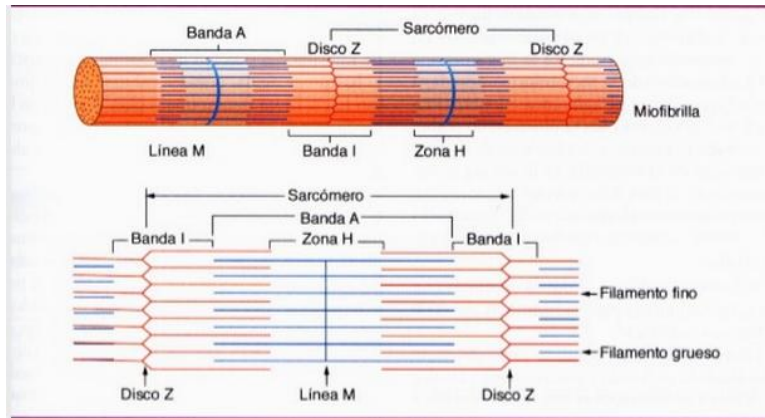


Figura 8. Componentes del sarcómero en músculo estriado. (López y Fernández, 2008)

En el sarcómero se distinguen los siguientes elementos:

Discos Z: estructuras en zigzag compuestas por proteínas de anclaje para los filamentos finos. Cada extremo del sarcómero es un disco Z.

Un segundo conjunto de filamentos, más delgados, de aproximadamente 5 nm de diámetro y 0,980 μm de largo, se extienden desde ambos lados de la línea Z a lo largo de toda la banda I, hacia la banda A, donde llegan a solaparse parcialmente con los filamentos gruesos allí presentes.

Bandas I (isotrópicas): son bandas de color luminoso, representan a la región que está ocupada sólo por filamentos finos. El disco Z se encuentra a la mitad de una banda I, por lo que la mitad de una banda I pertenece a un sarcómero diferente.

Bandas A (anisotrópicas): la más oscura de las bandas de un sarcómero. Corresponde a toda la longitud de un filamento grueso. La banda A está formada

por filamentos de unos 11 nm de diámetro y 1,55 μm de largo, conocidos como filamentos gruesos, que se extienden paralelamente a todo lo largo de la banda A.

Zona H: corresponde a la porción central de la banda A que está ocupada únicamente por filamentos gruesos.

Líneas M: es la zona de inserción de los filamentos gruesos. Divide en dos partes iguales a la banda A.

La línea Z contiene la proteína α -actinina, que se une a los filamentos de actina. Dos grandes filamentos proteicos también se producen en la miofibrilla: nebulina, que corre paralela a los filamentos delgados, y la titina, que se extiende desde la línea Z a la mitad del sarcómero y está ligada a los filamentos gruesos de la banda A (Brooks, 2003).

1.2.1 Filamentos gruesos y delgados

Los sarcómeros se componen de dos conjuntos de filamentos los gruesos alrededor de 11 nm de diámetro y los delgados 5 nm alrededor de diámetro. Los filamentos gruesos corren a lo largo de la banda de A.

Los filamentos delgados están asociados a las líneas Z y se extienden a través de las bandas I en las bandas A. La zona H es la región de la banda A. La línea M está dada por los cruzamientos entre los filamentos gruesos en el centro del sarcómero (figura 9).

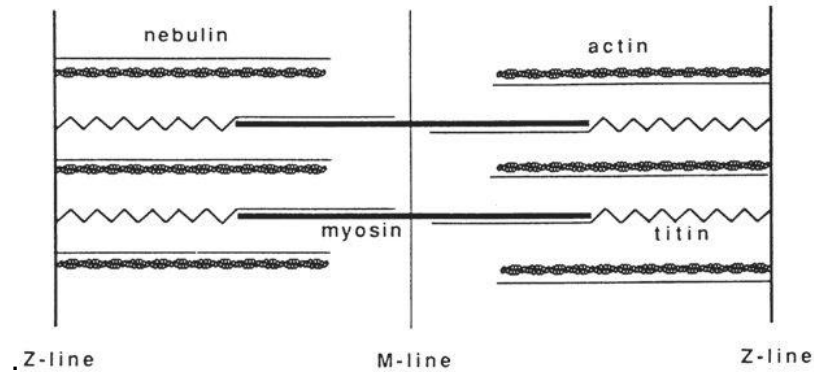


Figura 9. Muestra la ubicación de la titina y nebulina dentro del sarcómero. La nebulina se asocia con los filamentos delgados. Cada molécula de titina es unida por un extremo a la línea Z y en su otro extremo está unida a un filamento grueso. (Tomada de Keynes, et al 2011).

Los filamentos gruesos se componen en gran parte de la miosina y los filamentos delgados en gran medida de la actina. Los filamentos delgados también contienen las proteínas tropomiosina y troponina, que se ocupan del control de la contracción

1.2.1.1 Miosina

La molécula de miosina del músculo, actualmente denominada miosina II, tiene forma de bastón alargado, con una longitud aproximada de 150-160 nm y un diámetro de 2 nm, con un extremo engrosado en forma de bulbo que tiene una longitud de 15-25 nm y un diámetro aproximado de 5 nm. Es una proteína bastante compleja con un peso molecular alrededor de 470 000 Da. La miosina actúa como un verdadero motor molecular.

Cada molécula de miosina es un hexámero compuesto de dos cadenas proteicas pesadas que se entrelazan para formar una larga cola y una estructura globulares denominadas cabezas. De manera que, en realidad, la miosina consta de seis cadenas proteicas; dos pesadas y cuatro ligeras.

Las dos cabezas pesadas giran entre sí para formar la región de la cola, pero se separan para formar dos cabezas. Las cadenas ligeras, de dos tipos llamadas cadenas ligeras reguladoras y esenciales forman parte de las cabezas.

El tratamiento proteolítico de los filamentos gruesos da lugar a la meromiosina pesada y a la meromiosina ligera, y la proteólisis de la meromiosina pesada a su vez da lugar a los subfragmentos S1 y S2. La fracción S1, conocida también como cabeza de los puentes de unión, contiene todas las fuerzas motrices de la molécula, es decir, la capacidad de producir fuerza y movimiento. La estructura cristalográfica de S1 demuestra que el fragmento consta de tres dominios funcionales principales: el dominio contiene el punto de unión con la actina y la zona para la hidrólisis de ATP (dominio catalítico), el dominio del cuello, que se extiende hacia la cola de la molécula y parece quedar estabilizado por su interacción con las dos cadenas ligeras y finalmente entre ambos se encuentra el dominio conversor.

Otra característica de la cabeza de miosina es que actúa como una enzima ATPasa. Esto permite que la cabeza hidrolice el ATP y utilice la energía liberada para el proceso de la contracción.

La organización molecular de la miosina está dada por seis cadenas polipeptídicas: dos cadenas pesadas y cuatro ligeras. Las cadenas pesadas se entrelazan en su parte terminal para formar una estructura de dos cadenas que conforma la cola, constituida principalmente por meromiosina liviana (MML). En el inicio de la cadena, cada parte se pliega por separado, formando cada una, una cabeza globulosa conformada por meromiosina pesada (MMP). Entre ambos se encuentra el cuello que regula la actividad de la cabeza al interactuar con la calmodulina (Cooke, 1999).

La principal propiedad de la miosina en la contracción se centra en las cabezas, ya que es la zona capaz de hidrolizar ATP, por lo que se dice que es una molécula ATPasa. Esta acción la puede desempeñar en presencia de actina, uniéndose a ella y de esta manera generar movimiento. La capacidad de la miosina de hidrolizar el ATP es de las más altas que se conocen, de manera que una sola

molécula de miosina hidroliza entre 5 y 6 moléculas de ATP por segundo (Tyska y Warshaw, 2002). Debido a su capacidad de transformar energía química en mecánica, se le conoce como motor celular o proteína motora (Amos, 2008).

Los conocimientos sobre la miosina cada vez son más profundos. Los estudios de rayos X y microscopía electrónica no han sido suficientes para tener a detalle las cabezas de miosina debido principalmente a las dificultades técnicas. En los últimos años se ha usado la reconstrucción tridimensional por medio del método de partículas simples y con mapas de estructura atómica con crioEM en músculo esquelético en estado de relajación donde estas moléculas no están “perturbadas” por la actina. La figura 10 muestra una reconstrucción en 3D. Este tipo de nuevos estudios nos muestra diversos arreglos de ensambles macromoleculares. La resolución alcanzada es cercana al nivel atómico.

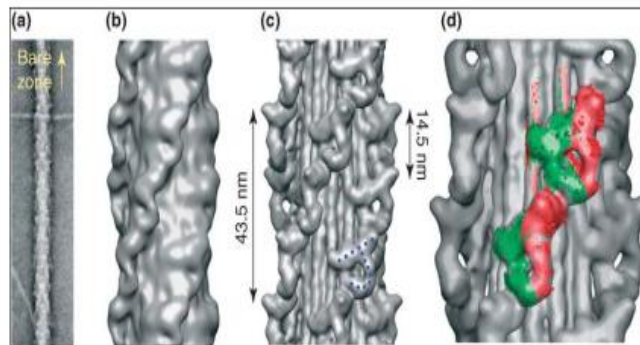


Figura 10. Filamento de miosina en músculo de tarántula. (a) muestra la disposición helicoidal de las cabezas en la miosina. (b) una reconstrucción 3D de esa estructura. (c) reconstrucción por el método de partícula simple basada en imágenes crio-EM a una resolución de 2.5 nm. (d) reconstrucción semejante a “c” de un músculo liso. Tomado de Craig y Woodhead, 2006.

1.2.1.2 Actina

Tiene aproximadamente 1 μ m de longitud y está formada por subunidades o monómeros de actina globulosa (actina G) (Guyton, 2006).

La actina es una proteína que se encuentra, en general, en el citoesqueleto de todas las células. Es también la proteína que forma los filamentos finos de la miofibrilla. En el músculo, la actina constituye el 20% de las proteínas miofibrilares. El carácter dinámico de la actina está controlado por el enlace con una molécula de ATP en cada monómero. El estado de este ATP determina la estabilidad del filamento de actina (Straub y Feuer, 1989). Cuando la actina establece interacciones con otras proteínas, se hidroliza el ATP a ADP el cual puede ser disociado con mayor facilidad debido al estado inestable actina-ADP. Esto cambia la forma de la actina, permitiendo así que se cumplan las funciones de la movilidad y contracción de la célula. En el sarcómero, los filamentos de actina están orientados en direcciones opuestas a ambos lados del disco Z. Esto asegura que el deslizamiento activo se produzca siempre en una dirección tal que acorte los sarcómeros.

Los puentes de unión de miosina presentan dos conformaciones: la primera cuando se une a la actina, y los productos de la hidrólisis (ADP + P_i) están todavía unidos. La palanca se encuentra entonces en la fase inicial del golpe de movimiento. La segunda tiene lugar al final de esta fase cuando el ADP y el fosfato se liberan. Esta unión, al contrario de lo que ocurre en la primera fase, es potente, y es la que se produce en la etapa de rigor o ausencia de ATP.

La interacción bioquímica entre la miosina y la actina muestra, por ejemplo, que la máxima velocidad de acortamiento tiene que ver con la actividad de la ATPasa activada por calcio (Bárány, 1987). Se puede decir en general, que el calcio se une a la tropomiosina "C" y este proceso "desnuda el sitio en la actina para que se

una la cabeza de miosina. Para que se restablezca el sistema es necesario ATP y entonces el músculo se relaje.

A partir de los conocimientos fisiológicos y moleculares se han construido varios modelos matemáticos para simular la actividad mecánica del músculo estriado.

1.2.1.3 Actomiosina

Si se mezclan soluciones de la actina y la miosina, se produce un gran aumento en la viscosidad, debido a la formación de un complejo denominado actomiosina.

La actomiosina es una ATPasa que es activada por iones Mg^{2+} . La actomiosina “pura” (mezcla de actina y miosina purificadas) hará dividir ATP en ausencia de iones Ca^{2+} . Sin embargo la actomiosina “natural” sólo puede dividir ATP si hay una baja concentración de iones Ca^{2+} presente.

1.2.1.4 Tropomiosina

La tropomiosina es una molécula tipo bastón conformada por una cadena de aminoácidos, organizados en forma helicoidal, longitudinal y tubular, con un peso molecular de 53000 (Bailey, 1953) que forma parte de los filamentos delgados en el músculo. Cada tropomiosina tiene una longitud de 420A uniéndose de inicio a fin a lo largo de siete monómeros de actina.

En conjunto con la troponina forman un interruptor sensible al Ca^{2+} , el cual controla la contracción inhibiendo o permitiendo la interacción de la miosina con la actina. Debido al cambio conformacional de la troponina causada por la liberación de Ca^{2+} , la tropomiosina cambia en la posición azimutal sobre el filamento de actina, permitiendo la unión entre la miosina y la actina (Whitby y Phillips, 2000). La tropomiosina es soluble en agua con un pH por encima de 6,5 o por debajo de 4,5, dando lugar a una solución muy viscosa. Esta viscosidad disminuye en soluciones salinas.

1.2.1.5 Troponina

La troponina es un heterotrímero (compuesta por tres meros diferentes), conformado por tres unidades: la troponina T que se enlaza a la tropomiosina; la troponina C que se encarga de la fijación del Ca^{2+} y cambiar la conformación de la troponina I, la cual se enlaza con los miofilamentos de actina, inhibiendo o permitiendo la función ATP-asa de la miosina sobre la actina (Zot y Potter, 1987). En los seres vertebrados superiores, existen dos genes que codifican dos tipos de isoformas distintas de la troponina C, que se distinguen la primera, por brindar las características de fibras musculares rápidas y las segundas, por definir las de las fibras musculares lentas y las fibras del corazón (Kawasaki y Kretsinger, 1994).

La actina pura reaccionará con el fin de miosina pura dividir ATP en ausencia de iones Ca^{2+} . Pero si la tropomiosina y troponina también están presentes, la interacción actina-miosina y la división ATP ocurrirá en la presencia de iones Ca^{2+} . Por lo tanto es probable que tropomiosina y troponina estén íntimamente involucrados en el control de contracción muscular (Richard et al., 2001).

1.2.1.6 Titina

La titina, conocida también como conectina, se encuentra entre la miosina y el disco Z (Wang et al., 1991). Es una proteína gigante (el polipéptido más largo conocido) compuesta por 34350 aminoácidos conectada por medio de una secuencia no estructurada de péptidos. Se organizan linealmente en dos isoformas: una N-terminal que se encuentra en la banda I uniéndose al disco Z, actuando como la parte elástica de la molécula y la C-terminal que se localiza en la banda A uniéndose con la línea M, actúa como una proteína reguladora (Bennett y Gautel, 1996), con actividad quinasa (cataliza el intercambio de grupos fosfatos).

Estructuralmente, la titina conecta las líneas Z con las líneas M en el sarcómero, contribuyendo a la transmisión de fuerza a las líneas Z y a la tensión de relajación en la región de la banda I (Wang et al., 1991). Limita el rango de movimiento del sarcómero en tensión, contribuyendo a la rigidez pasiva del músculo. También contiene sitios de enlace para proteínas asociadas al músculo que sirven para el ensamblaje de la maquinaria contráctil de las células musculares.

1.3 FISIOLÓGÍA MUSCULAR

1.3.1 Acople excitación-contracción.

El fenómeno de acoplamiento excitación-contracción fue definido por Alexander Sandow como la secuencia de eventos que ocurre desde la generación del potencial de acción en la fibra muscular hasta que se inicia la generación de tensión (Kahn y Sandow, 1950; Sandow, 1952).

La llegada de un potencial de acción a la terminal nerviosa libera la acetilcolina en la placa neuromuscular. La primera propuesta de que la acetilcolina era el mayor agente en la transmisión sináptica (al menos en el músculo) fue formulada por Dale en 1914. Las evidencias experimentales al respecto fueron presentadas por su grupo (Dale et al., 1936). También demostraron que debía haber una enzima que controlara el tiempo de su efecto (Brown et al., 1936). La acetilcolina se une al receptor de tipo nicotínico en la membrana del músculo.

Los receptores nicotínicos fueron los primeros en ser identificados funcionalmente (Changeux et al., 1970; Galzi y Changeux, 1995). Durante el desarrollo estos receptores están disgregados por toda la membrana del músculo. Sin embargo, la agrina que se sintetiza en la motoneurona hace que los receptores se agreguen en la membrana muscular de la placa. Existen unos 10^7 a 10^8 receptores en la placa. Actualmente, se tienen ya modelos de tipo Montecarlo para este receptor (Tikhonov y Zhorov, 1998).

La entrada de iones de Na^+ y salida de K^+ produce un potencial electrofónico. Cuando se alcanza el umbral de disparo de los canales de sodio cercanos se produce un potencial de acción que se distribuye por los túbulos T. Howell en 1969, demostró que la destrucción de los túbulos T en el músculo esquelético de rana, impiden que el músculo se contraiga.

En los túbulos T se encuentran unos canales de calcio conocidos como $\text{Cav}1.1$ sensitivos a dihidropiridina. De acuerdo con Armstrong et al. (1972) en una sacudida simple del músculo, no se requiere la entrada extracelular de calcio; en cambio propone una interacción directa entre este canal y el canal de calcio dependiente de voltaje y sensitivos a rianodina que liberan calcio del retículo (Adams y Beam 1990; Ríos y Pizarro 1991). Sin embargo, la fuerza de contracción se incrementa por la estimulación de alta frecuencia del nervio motor y por epinefrina y calcitonina a través del camino de señalización del AMPc (Cairns y Dulhunty, 1993; González Serratos et al., 1981).

La secuencia de eventos del acoplamiento excitación-contracción en el músculo esquelético involucra:

- 1.-Iniciación y propagación de un potencial de acción a lo largo de la membrana plasmática (Sandow, 1952; Fill et al., 2002).
- 2.- Propagación del potencial a lo largo del sistema de túbulos transversos o túbulos T (Sandow, 1952; Fill et al., 2002).
- 3.- Detección de los cambios en el potencial de membrana por parte de los receptores de dihidropiridinas (dihydropyridinereceptors, DHPR) (Sandow, 1952; Fill et al., 2002).
- 4.-Transmisión de la señal a los receptores de rianodina (ryanodinereceptors, RyR) del retículo sarcoplásmico (Sandow, 1952; Fill et al., 2002).
- 5.- Liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico, aumento transitorio de la concentración de Ca^{2+} en el citoplasma (Sandow, 1952; Fill et al., 2002).

6.- Activación transitoria del sistema amortiguador de Ca^{2+} y del aparato contráctil y recaptura del Ca^{2+} por el retículo sarcoplásmico(Sandow, 1952; Fill et al., 2002). La figura 11 muestra un esquema que resume estos eventos.

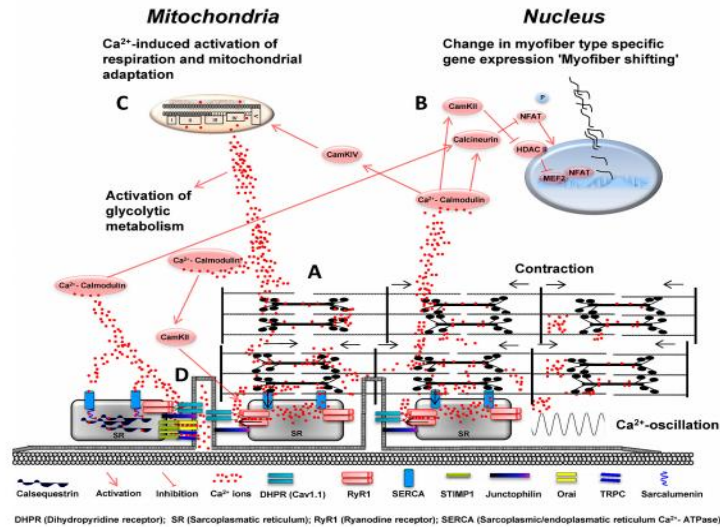


Figura 11. Esquema que muestra en resumen los eventos de proceso de excitación-contracción. La parte de abajo corresponde a la membrana celular con los túbulos T. La llegada del potencial de acción a estos túbulos activa los canales de calcio sensibles a dihidropiridina (en azul, DHPR, Cav1.1). Este evento provoca a su vez la apertura de canales de calcio sensibles a rianodina en el retículo y libera calcio al citoplasma (en rojo, RyR1). El calcio produce la contracción muscular en (A) (Contracción). El calcio cambia su concentración primero aumentando, después es recapturado por las bombas SERCA (en azul, SERCA). El calcio entonces oscila en el citoplasma (parte inferior derecha). El calcio también activa eventos en la mitocondria y el núcleo celular.

Después de que se lleva a cabo todo el proceso de excitación se produce la contracción muscular.

1.3.2 Contracción muscular

La contracción muscular se puede observar como un cambio en la fuerza con respecto del tiempo que permite realizar un trabajo o un movimiento. La idea relacionada con la acción del ácido láctico como generador de la contracción y la correspondiente a que se le podía estudiar como un sistema elástico, quedaron descartadas con el trabajo de Fenn en 1923. Él mismo expone que los resultados encontrados harían modificaciones importantes en los principios fundamentales aceptados, en ese entonces, en la fisiología muscular. Su trabajo guiado por Hill mostró que después de una contracción isométrica la energía potencial del sistema elástico (modelo elástico) queda agotada. Sin embargo, la estimulación en estas condiciones producía aún más calor (figura 12). La conclusión de estos experimentos fue que la contracción muscular debía ser un proceso activo.

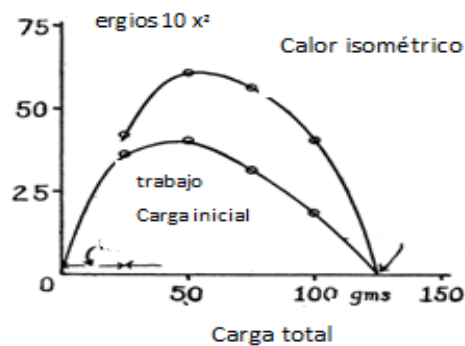


Figura 12. Gráfica que muestra la producción de más calor arriba de una contracción isométrica.

La teoría del músculo elástico propuesta por Hill, tuvo que ser sustituida. El aparato construido por Hill para medir la producción de calor durante la contracción muscular marcó todo un período en el estudio de la fisiología muscular (Hartree y McDowall, 1920; Hartree, 1926).

Se pueden medir dos variables durante el proceso de contracción: (1) su longitud y (2) su tensión (fuerza). Para medir una de ellas, la otra tiene que permanecer constante. En consecuencia, se pueden tener dos tipos de contracción muscular: (a) Contracción isotónica, corresponde al caso donde la tensión permanece

constante (una carga es colocada en un extremo y no se modifica) y entonces se puede medir el cambio en la longitud del músculo. (b) Contracción isométrica, en donde se impide que la longitud del músculo cambie (longitud constante) y en este caso se puede medir su tensión. La figura 13, muestra un esquema de la disposición experimental para el estudio de la contracción isotónica e isométrica en un músculo aislado.

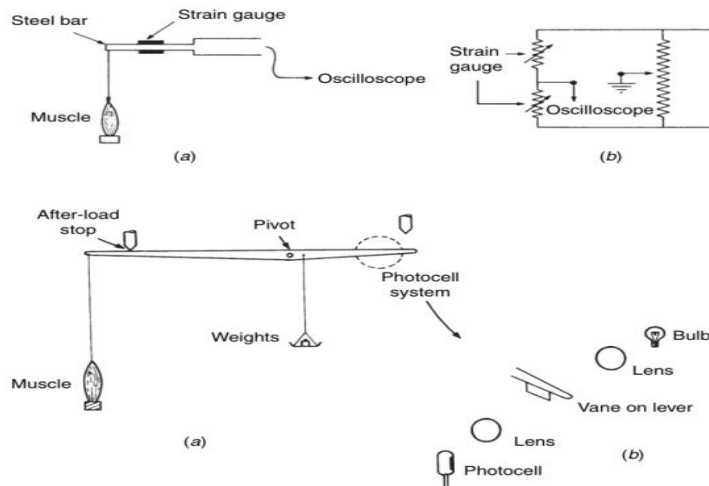


Figura 13. Esquema que muestra en la parte superior izquierda una preparación muscular para el estudio de una contracción isométrica. Un extremo del músculo está fijo y el otro está sujeto a un transductor de fuerza. En la parte superior derecha, se muestra un esquema del circuito eléctrico del transductor colocado en forma de puente. En la parte inferior, se muestra una preparación para el estudio de la contracción isotónica. Un extremo del músculo está fijo y el otro está sujeto a una palanca, cuyo desplazamiento es registrado por un sistema foto-eléctrico. Tomado de Keynes et al., 2011.

Cuando se produce un estímulo al nervio motor o directamente al músculo, se produce como respuesta una sacudida muscular. La figura 14, muestra el registro de esta contracción muscular. Se aprecia un periodo de latencia entre el pulso de estímulo y el inicio de la contracción muscular. El sensor registra un aumento en la tensión muscular hasta alcanzar un máximo, el tiempo que tarda en alcanzarse el máximo depende del tipo de músculo. En seguida la tensión va disminuyendo hasta llegar a cero (periodo de relajación).

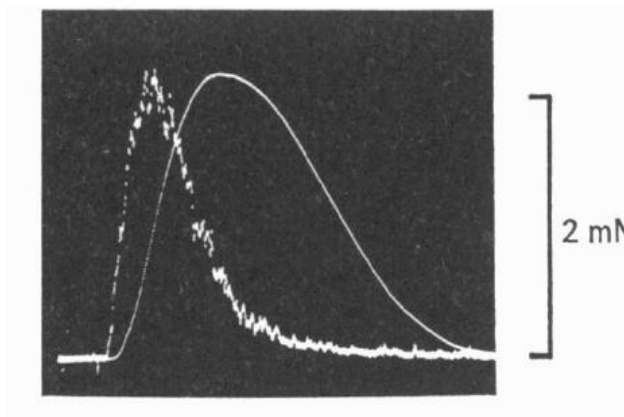


Figura 14. Registro promediado de 7 sacudidas musculares, en la línea continua. La línea ruidosa corresponde al aumento de calcio en el citoplasma vista con luminiscencia. El aumento de calcio en el citoplasma precede a la contracción muscular en fibra muscular de anfibio. Tomado de Blinks et al., 1978.

Cuando la estimulación es repetida se produce una suma temporal. Un aumento en la frecuencia de estímulo produce un incremento en la tensión de cada contracción muscular. El periodo de relajación no se completa y no se alcanza a remover completamente el calcio dentro del citoplasma; en consecuencia, los niveles de calcio se incrementan y activan más puentes cruzados. La figura 15, muestra un esquema de la sumación.

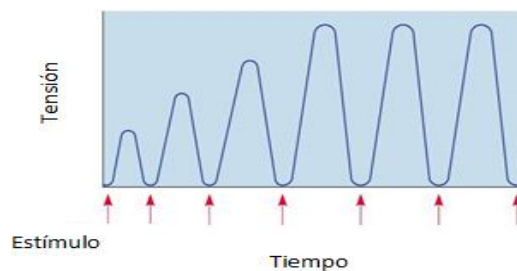


Figura 15. Esquema que muestra estímulos repetidos (flechas rojas) a una fibra muscular. Se puede observar un incremento de la tensión en cada sacudida muscular, hasta que se alcanza un límite.

Cuando la frecuencia de estímulo se incrementa aún más se produce el llamado tétanos. En esas condiciones se alcanza una fuerza máxima. Si la frecuencia de

estímulo se mantiene por tiempos prolongados, entonces se produce una disminución en la tensión, llamada fatiga. La figura 16 muestra el proceso de tétanos en músculos rápidos y lentos en el gato.

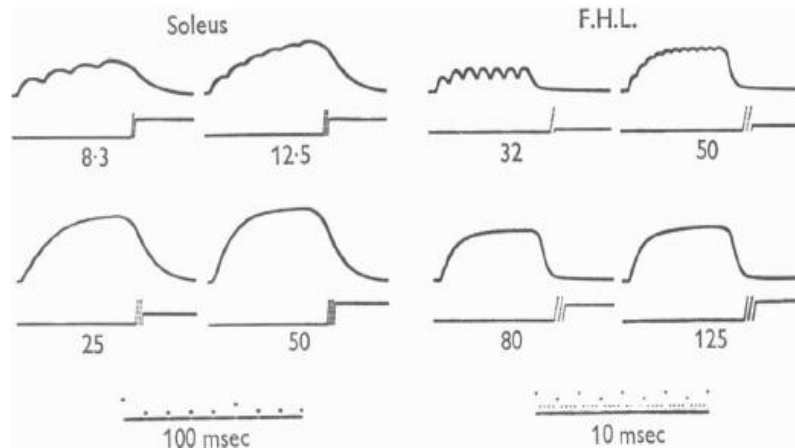


Figura 16. Registro de tétanos en músculo soleo y flexor largo (flexor *digitorumloingus*) en gato. Se compara la frecuencia de estímulos en ambos músculos para alcanzar el tétanos. Por ejemplo, en el soleo, con una frecuencia de estímulo se produce una sumación; conforme aumenta la frecuencia la intensidad de la contracción en el tétanos aumenta. Para el músculo F. H. L. la frecuencia de estímulo es mayor para conseguir resultados similares. Tomado de Buller y Lewis, 1965.

La figura 17, muestra un esquema que compara la tensión alcanzada en una sacudida muscular y un tétanos. En el tétanos la fuerza muscular incrementa, según el tipo de músculo, hasta 300%, en este ejemplo. Lo mismo pasa con la duración.

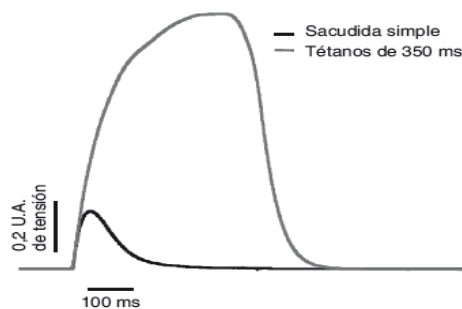


Figura 17. Esquema que muestra una sacudida muscular simple y el tétanos. Se puede observar la duración de cada evento y la fuerza alcanzada en cada caso.

1.3.3 Curvas velocidad vs carga (fuerza)

En 1938, Hill realiza estudios de la relación entre el calor de acortamiento y lo que llamó constantes dinámicas del músculo. En este trabajo Hill agrega un componente contráctil en paralelo a lo que había sido su modelo visco-elástico del músculo y predice, de alguna manera, la existencia de un sistema que produce rozamiento (actualmente conocido como puentes cruzados de actina y miosina).

Mediante el estudio de contracción isotónica se puede construir una curva que relaciona la velocidad de acortamiento con respecto a la carga. Los cambios en la velocidad de acortamiento dependen de la carga y de la temperatura. A cero grados, Hill presento lo que hoy en día es una típica curva (figura 18).

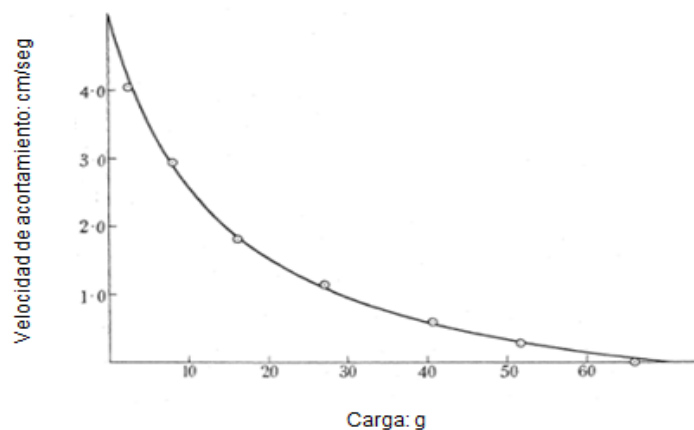


Figura 18. Curva velocidad de acortamiento –vs- carga. Se observa como a carga máxima (mayor a 75 g) el músculo no se puede acortar. En cambio, con carga igual a cero, la velocidad de acortamiento es máxima. Tomado de Hill, 1938.

Fenn y Marsh en 1935 fueron los primeros en describir matemáticamente la relación entre velocidad y fuerza de acortamiento, pero Hill en 1938 propuso la ecuación más común de la hipérbola que describe la relación entre ambas:

$$(F + a)(V + b) = \text{Constante.}$$

Donde:

V es la velocidad de acortamiento

F es la carga (o fuerza)

a y b son las constantes dinámicas del músculo

La deducción física y matemática del modelo de Hill se muestra en el anexo.

Existen variaciones en este tipo de curva según el tipo de músculo o el área de sección transversal. La curva también puede ser reportada como tensión muscular –vs- velocidad de acortamiento, en músculos *in situ* (estudio cineciológico). La figura 19, muestra un ejemplo de esta curva. La diferencia entre fibras largas y fibras cortas. En las fibras cortas la máxima velocidad de acortamiento que se alcanza es menor que en las fibras largas.

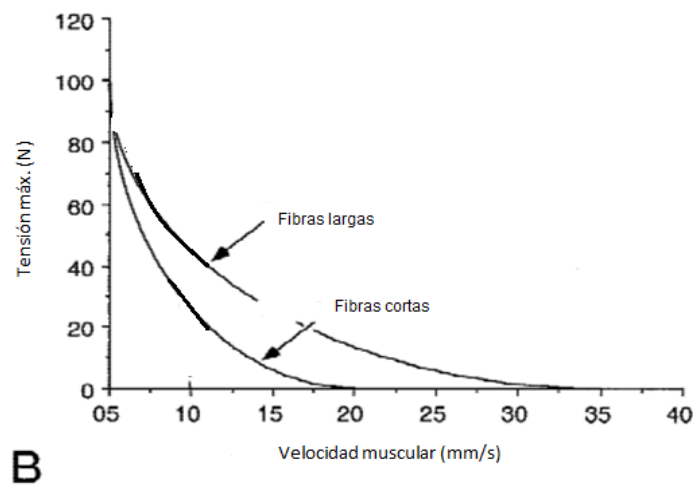


Figura 19. Gráfica que muestra la diferencia en las velocidades de acortamiento entre fibras cortas y largas. En músculos con la misma área de sección transversal y mismo ángulo de penneación. Tomado de Lieber y Fridén, 2000.

Por otro lado, la tensión alcanzada en músculos con diferentes áreas de sección transversal también es diferente. La figura 20, muestra la gráfica tensión-velocidad para diferentes músculos con diferentes áreas de sección transversal.

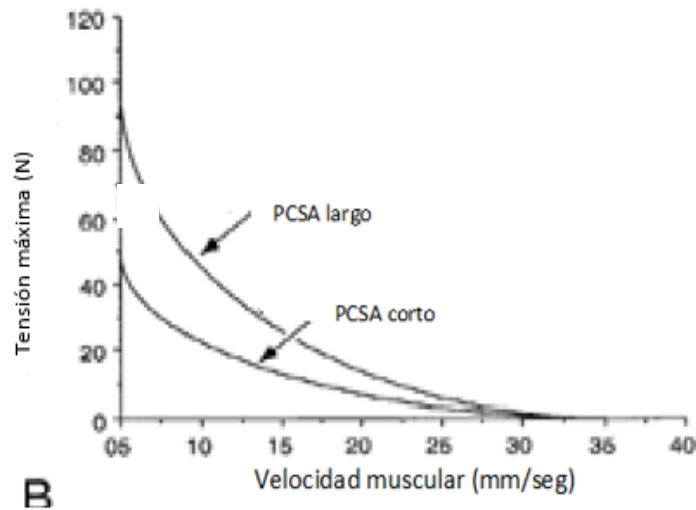


Figura 20. Curvas tensión-velocidad para músculos con diferentes áreas de sección transversal. A mayor área mayor fuerza producida. Tomado de Lieber y Fridén, 2000.

Los estudios mecánicos de la contracción muscular muestran que la fuerza ejercida por la fibra muscular es función del área de sección transversal (generalmente de 1 a 2 kg/cm²) y no de su longitud y como la distribución peniforme permite el acomodo de mayor número de fibras, esta distribución permite el acomodo de un mayor número de fibras en el mismo volumen, los músculos que muestran esta distribución pueden ejercer mayor fuerza por gramo de tejido, que aquellos en las que las fibras se disponen en paralelo.

El área de sección transversal (AST) se obtiene de con la siguiente expresión:

$$AST = \frac{m \cos\alpha}{\rho l_f}$$

Donde:

m = es el peso del músculo

α = es el ángulo de penneación

ρ = densidad del músculo

l_f = longitud del músculo

Como puede observarse la masa muscular y el ángulo de penneación son directamente proporcionales a la sección transversal, y la densidad y longitud del músculo son inversamente proporcionales. Por lo tanto, los músculos cortos y con mayor área transversal ejercen mayor fuerza. Los músculos largos ejercen menor fuerza, pero mayor velocidad. La figura 21, muestra cómo la fuerza es mayor en el músculo que tiene mayor sección transversal.

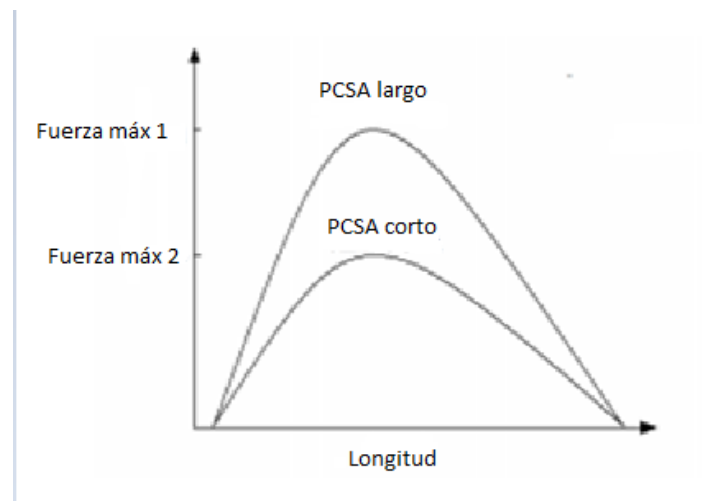


Figura 21. Esquema que muestra la fuerza producida en dos músculos con diferente sección transversal y con la misma penneación. Tomado de Kosterina, 2009.

Los estudios con contracción isotónica arrojaron grandes progresos en la fisiología muscular; sin embargo, los estudios con contracción isotónica sugirieron a Hill la existencia de un componente contráctil que debía ser agregado al modelo.

De acuerdo a Hill, inmediatamente después del estímulo, y antes de que se detecte desarrollo de fuerza contráctil, las fibras musculares alcanzan un estado de plena activación llamado estado activo, durante el cual aumenta la resistencia de las fibras al estiramiento. Hill (1938) había propuesto que durante una contracción isométrica el componente contráctil se acorta a expensas del componente elástico en serie.

1.3.4 Fuerza activa y fuerza pasiva

La fuerza activa y la fuerza pasiva se ilustran en la figura 22. La fuerza activa cambia según la longitud. Existe una longitud óptima donde se alcanza la máxima contracción. A menores o mayores longitudes la es menor. Cuando se estira el músculo sin que se produzca una fuerza activa se puede obtener la fuerza pasiva.

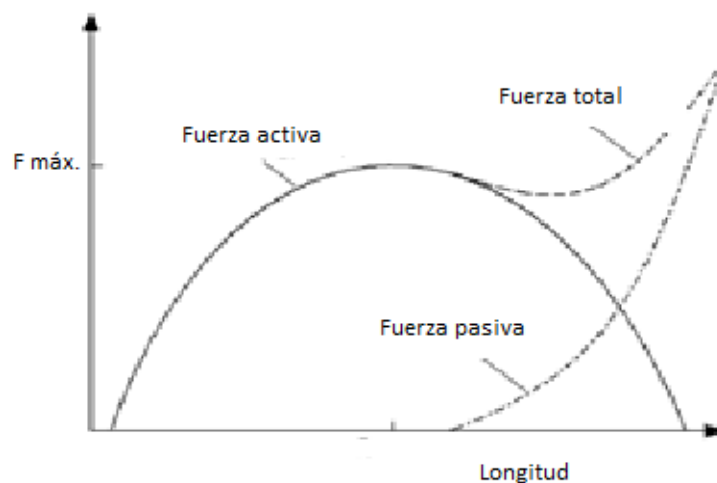


Figura 22. Esquema que muestra la relación fuerza-longitud. La suma de la fuerza activa y la pasiva da la fuerza total.

1.3.5 Modelo de Hill

El modelo mecánico resultante de estos experimentos se muestra en la figura 23.

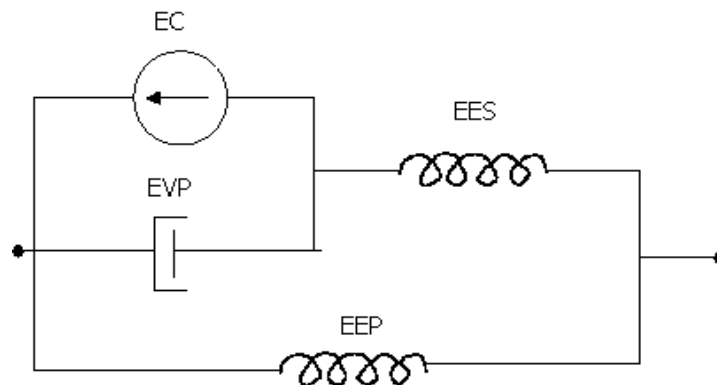


Figura 23. Esquema del modelo mecánico propuesto por Hill. Al modelo visco-elástico anterior se le agregó un componente contráctil. Cuando se estimula el músculo y se acorta, la resistencia en este componente aumenta cuando se trata de estirar. EES es el componente elástico en serie; EEP es el componente elástico en paralelo; EVP es el componente visco elástico en paralelo y EC es el componente contráctil en paralelo.

Es justamente la presencia de los elementos extensibles o elásticos dispuestos en serie, que causa el retraso de la manifestación contráctil con respecto al estado activo, evidenciado por el cambio de rigidez de la fibra, ya que estos elementos deberán ser estirados por los elementos contráctiles antes de poder verse el resultado externo de la activación contráctil. En una sola sacudida el estado activo no dura lo suficiente para que los elementos elásticos en serie, o EES, sean

estirados completamente, por lo tanto la fuerza desarrollada en una sacudida no alcanza el máximo valor posible.

Debido a los efectos atenuadores de los EES, el desarrollo de tensión y la relajación quedan rezagados con respecto a la fase de subida y de caída del estado activo.

El componente contráctil propuesto por Hill (1938) finalmente fue descubierto. Se trata de la interacción entre la actina y la miosina. El modelo contemporáneo de dos filamentos, propuesto por H. E. Huxley y Hanson (1954) y por A. F. Huxley y Niedergerke (1954), sugiere que el músculo se acorta debido a la unión y deslizamiento de los filamentos gruesos y delgados. Los autores mostraron que la banda A no cambia de longitud, ni cuando se estira el músculo ni cuando se acorta de forma activa o pasiva. Esto sugiere que la contracción es provocada por un movimiento de los filamentos delgados entre los filamentos gruesos. Se cree que el deslizamiento es causado por una serie de reacciones cíclicas entre las proyecciones de los filamentos de miosina y centros activos de los filamentos de actina.

El estudio que precisó la interacción entre la actina y miosina corresponde a los trabajos realizados por Gordon et al. (1966). La figura 24, muestra cómo el espacio en la estriación del músculo produce diferentes tensiones en el músculo. En valores entre 1.27 a 1.67 μ la fuerza va incrementando relativamente rápido. Entre 1.67 a 2 μ sigue aumentando pero a menor velocidad y entre 2.0 a 2.25 μ la fuerza se mantiene en su mayor valor; valores mayores a 2.25 μ la fuerza decrece.

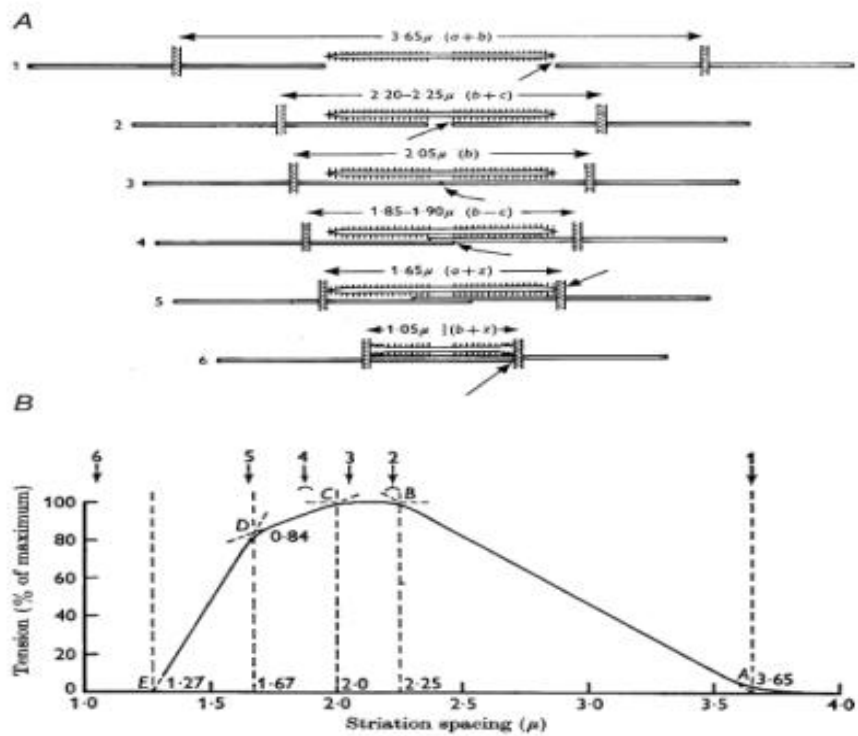


Figura 24. Esquema que muestra la relación entre la tensión muscular y el espacio en las estriaciones. La técnica de fijación de espacio hizo posible encontrar estos resultados. Los valores de espacio concordaban de tal forma que se podía deducir un deslizamiento de la actina entre la miosina. Tomado de Gordon et al., 1966.

Estos resultados implican que la tensión isométrica es dependiente del grado de solapamiento de los filamentos. Por otro lado, la velocidad de acortamiento V_0 permanece constante para diferentes longitudes del sarcómero (Edman, 1979). La figura 25 muestra los resultados encontrados por Edman a este respecto.

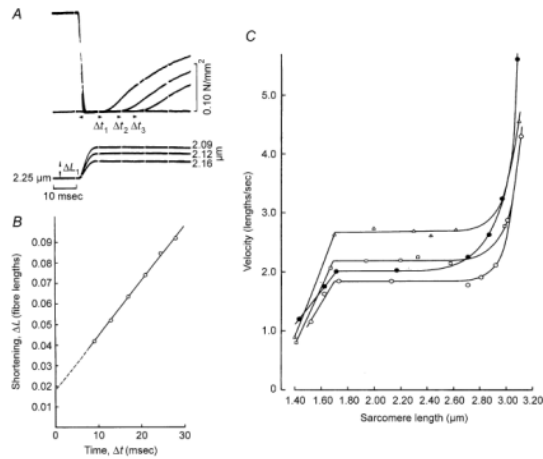


Figura 25. Determinación de V_0 para diferentes longitudes de la sarcómera. (A) registros para diferentes amplitudes ΔL . (B) relación lineal entre las diferentes amplitudes y el tiempo. La pendiente de la recta es V_0 y se observa que no cambia, la elasticidad en serie corresponde al intercepto en las ordenadas. (C) En un amplio intervalo de longitudes de la sarcómera la V_0 no cambia. Tomado de Edman 1979.

1.3.6 Modelo de los puentes cruzados

A partir de los estudios realizados A. F. Huxley y Simmons (1971) propusieron un mecanismo para la generación de la fuerza en el músculo estriado. De la miosina sale un filamento que termina en una “cabeza”; segmento A-B en la figura 26. La cabeza tiene cuatro sitios de unión (M1 a M4) y la actina cuenta con los correspondientes sitios de unión (A1 a A4). Las uniones M-A hacen que se produzca una rotación ϕ de la cabeza.

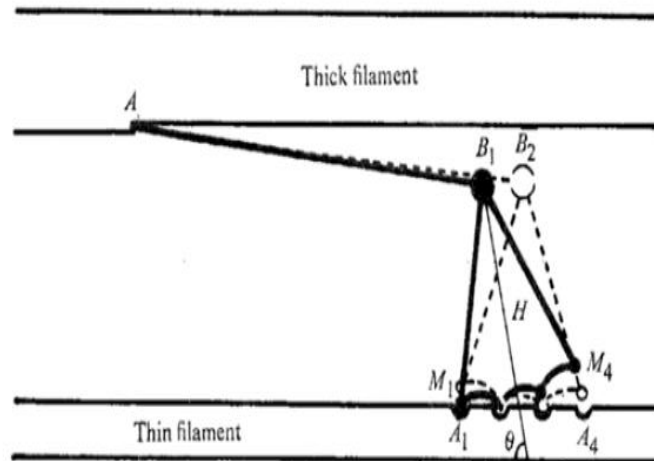


Figura 26. Esquema del modelo de interacción entre la miosina y la actina. Los puentes cruzados que se producen entre estas moléculas terminan por deslizar la actina entre las moléculas de miosina en la banda A. Tomado de A. F. Huxley y Simmons 1971.

Este modelo tiene el supuesto de que la actina y la miosina son rígidas. Actualmente, se sabe que no es así. La molécula titina es elástica y contribuye a la elasticidad en paralelo. El modelo de A. F. Huxley y Simmons si bien ajusta a los resultados de Hill, presenta varias fallas. Sin embargo, es el modelo que más se utiliza y en términos generales reproduce relativamente bien los datos en los casos en que se ha utilizado. A este modelo se le ha realizado algunos ajustes (Torelli, 1997; Williams, 2011).

2 JUSTIFICACIÓN

La enseñanza en este siglo ha cambiado drásticamente. Por un lado, la baja en los costos de los equipos de cómputo permiten, al menos a gran parte de los alumnos en la universidad, que cuenten con una computadora; la misma universidad cuenta actualmente con salas de cómputo que se han convertido poco a poco en salones de clases en donde la enseñanza está pasando de presentaciones en PowerPoint al uso de programas interactivos de diversa índole. En las mejores universidades del mundo, ya es común la enseñanza de tópicos de

biofísica y neurociencias por medio de simuladores. Varias universidades incluso han desarrollado sendos lenguajes de propósitos específicos para el desarrollo teórico en la neurociencias (NEURON, GENESIS; NODUS, etc.). Algunos científicos como Bezanilla cuentan con páginas Web donde se pueden realizar simulaciones de potenciales de acción con Java. La tendencia es clara en ese sentido y no se duda que en los próximos años carreras como medicina o biología cuenten con módulos de enseñanza a distancia; situación nunca antes pensada, bajo el argumento de que: por su propia esencia esto no puede ser. Sin embargo, ya es una realidad y se pueden hacer operaciones quirúrgicas a distancia. Los módulos virtuales de enseñanza-aprendizaje están completando la enseñanza a nivel licenciatura con el desarrollo de prácticas virtuales. Estas prácticas en vivo, por sus costos, en general quedan excluidas. En este trabajo se pretende que el simulador desarrollado, en su versión 1.0 permita a los alumnos conocer, en lo básico, algunas de las características de la contracción muscular.

3 OBJETIVO GENERAL

Contar con un simulador interactivo para la enseñanza de la fisiología básica de la actividad mecánica del músculo en general.

4 OBJETIVOS PARTICULARES

1. Desarrollar un módulo de enseñanza de la contracción isotónica que cuente con:

- a) Un simulador de la relación desplazamiento contra velocidad.
- b) Un simulador de la contracción isotónica basado en el modelo de Hill.
- c) Un simulador de tendón: deformación-carga.

2. Desarrollar un módulo para el estudio de la contracción isométrica que cuente con los siguientes simuladores:

- a) Simulador de contracción isométrica

- b) Un simulador de la relación fuerza contra velocidad en condiciones isocinéticas.
 - c) Un simulador de la relación velocidad contra fuerza basado en los experimentos de Hill.
3. Desarrollar un módulo de enseñanza para la interacción actina-miosina que cuente con los siguientes simuladores:
- a) Un simulador de la contracción isométrica basado en un modelo que incluye la unión de calcio a la troponina.
 - b) Un simulador que permita variar los tiempos de interacción actina-miosina.
 - c) Un simulador que reproduzca los procesos de sumación y tétanos en el músculo esquelético en general.

5 MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó y desarrolló un programa interactivo escrito en lenguaje Visual Basic® para ambiente Windows® desde XP a Windows® 8. El programa se estructuró en tres módulos de enseñanza para los procesos mecánicos de enseñanza: (1) Módulo I, contracción isotónica, (2) Módulo II, contracción isométrica, (3) Módulo III, interacción actina-miosina.

5.1 Módulo I

El módulo para el estudio de la contracción isométrica está formado por tres simuladores: (a) Simulador de desplazamiento / velocidad, (b) Simulador de contracción isotónica con el modelo de Hill y (c) Simulación de deformación / carga.

El módulo I para el estudio de la contracción isotónica contiene tres simuladores: (a) Simulación de desplazamiento / velocidad, (b) Simulador de fuerza / velocidad, modelo de Hill y (c) Simulador de velocidad / fuerza.

El simulador desplazamiento-velocidad se implementó a partir del modelo matemático siguiente:

$$M \frac{d^2x}{dt^2} + B \frac{dx}{dt} + Kx = f(t) \quad (1)$$

Donde:

M = masa

B = coeficiente de fricción

K = constante del resorte

Para el simulador del modelo de Hill (contracción isotónica) se usaron los datos experimentales de Hill (1938). En este apartado se ajustaron los datos experimentales de Hill por medio de la siguiente ecuación:

$$V = \text{Valor experimental de Hill} * \exp\left(-\frac{L}{17.915}\right) \quad (2)$$

Para el simulador deformación / carga del tendón, se usó la ecuación 3, que ajustó los datos experimentales de Lieber et al., 1992. El ajuste fue realizado con el programa Origin 3.7.

$$\text{Deformación} = \frac{(A1-A2)}{(1+\exp\left(\frac{x-x_0}{dx}\right)+A2)} \quad (3)$$

5.2 Módulo II

El módulo II está formado por tres simuladores: (a) Simulador de contracción isométrica, (b) Simulador de fuerza vs velocidad (isocinética) y (c) Simulador velocidad vs fuerza.

El simulador de la contracción isométrica está basado en la ecuación 4 que ajusto los datos experimentales de una sacudida muscular.

$$\text{Sacudida} = \text{fuerza} * (\tau_1)^2 * t * \exp(-t * \tau_2) \quad (4)$$

En este simulador se puede modificar la fuerza muscular.

Para los simuladores fuerza-velocidad (isocinética) y velocidad-fuerza (Hill) se usó la ecuación de Hill (ecuación 5).

$$(P + a)v = b(P_0 - P) \quad (5)$$

5.3 Módulo III

El módulo III, para el estudio de la interacción actina-miosina, está formado por tres simuladores: (a) Simulación de contracción isométrica con un modelo que incluye la interacción actina-miosina, (b) Simulador para el estudio del tiempo de interacción actina-miosina que incluye la unión del calcio a la troponina C, y (c) Simulador del proceso de sumación y tétanos en el músculo.

Para el simulador de la contracción isométrica (actina-miosina) y el simulador del tiempo de interacción actina-miosina se usó el modelo compartamental propuesto por Wexler et al. (1997). La figura 27 muestra el esquema de este modelo propuesto por los autores. El esquema compartamental del modelo se muestra en la figura 28.

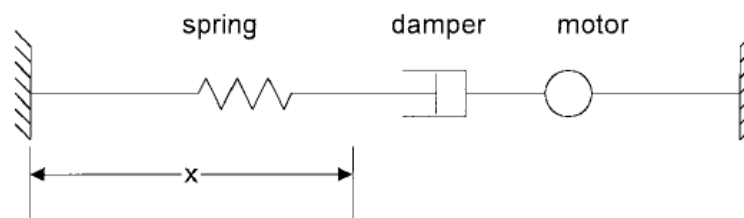


Figura 27. Esquema que muestra la disposición del modelo de Wexler et al. Está basado en el modelo de Hill: contiene un elemento elástico en serie, un elemento viscoso en serie y un motor también en serie. El motor incluye la interacción del calcio con la troponina y la interacción de actina y miosina.

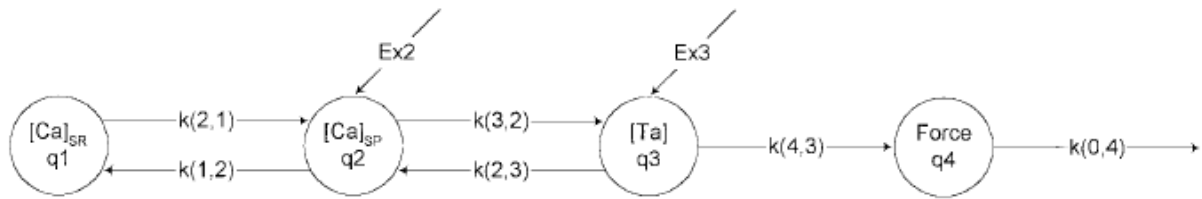


Figura 28. Esquema compartamental del modelo de Wexler et al. Los círculos representan cada uno de los compartimientos: q1, q2, q3 y q4. El compartimiento q1 corresponde al retículo sarcoplásmico, dentro se encuentran altas concentraciones de calcio. El q2, corresponde al citoplasma, aquí se presentan oscilaciones en el calcio. En q3, se expresa la interacción calcio troponina y en q4 se presenta la fuerza muscular desarrollada.

Las ecuaciones que se desprenden de este modelo se presentan en el anexo.

Para el simulador se sumación y tétanos se usó el modelo de Wexler et al. (1997) con modificación en el factor de amplitud de la sacudida. Se agregó un algoritmo computacional para sumar las sacudidas y ocasionar el tétanos.

6 RESULTADOS

El programa se ejecuta directamente desde el archivo LabMuscular.exe. El programa interactivo está formado por tres módulos. La figura 29 muestra la ventana de interfaz de inicio que contiene el menú principal, dividido en tres bloques. El bloque de la izquierda corresponde al menú principal para el estudio de la contracción isotónica. El bloque centra corresponde al menú principal para el estudio de la contracción isométrica. El bloque de la derecha contiene el menú principal para el estudio del tiempo de interacción actina-miosina. En la parte superior de estos bloques se encuentra el botón <músculo esquelético>.



Figura 29. Ventana de interfaz principal. Cada bloque contiene el acceso a tres simuladores respectivamente.

El botón <músculo esquelético> permite acceder a una nueva ventana que contiene una breve explicación de las características del músculo (figura 30).



Figura 30. En esta ventana se presenta una explicación breve de las características principales del músculo esquelético.

En el lado superior izquierdo se encuentran dos opciones: <regresar a menú>, para regresar al menú principal y <ayuda> que despliega el submenú: “organización del músculo”, este abre la ventana que describe como está formado el músculo (figura 31).

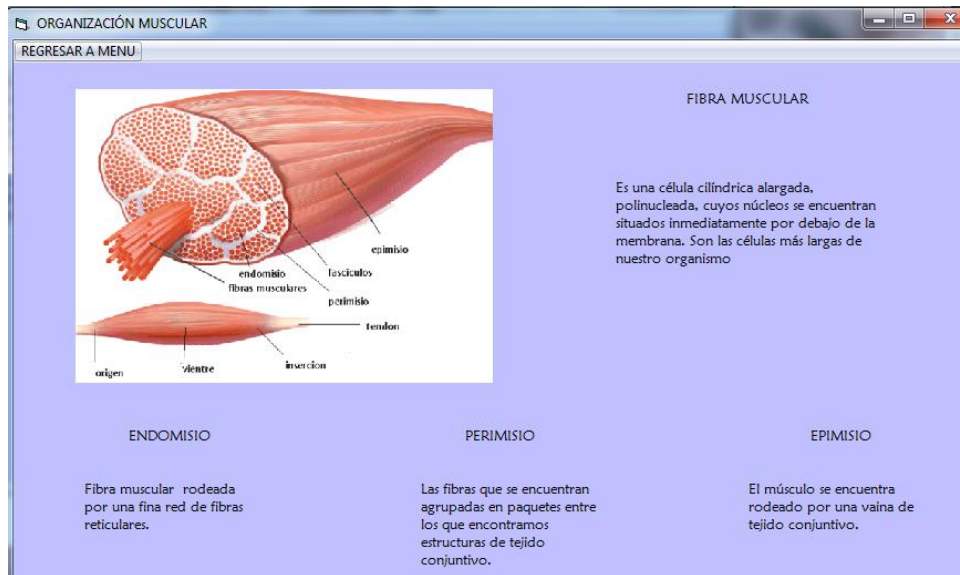


Figura 31. Descripción de la organización muscular.

6.1 MODULO I

6.1.1. Velocidad/Desplazamiento

En los movimientos realizados en el medio terrestre predomina la contracción isotónica. El estudio básico de este tipo de contracción está basado en modelos tipo Hill. El bloque izquierdo da acceso a tres simuladores: desplazamiento/velocidad, modelo de Hill para la contracción isotónica y tendo deformación carga.

La interfaz de la opción <desplazamiento/velocidad> se muestra en la figura 32. En la parte central se encuentra un osciloscopio que despliega la velocidad y el desplazamiento. Del lado derecho se encuentran tres recuadros para el ingreso

de datos. Masa (Kg), coeficiente de fricción (N/m/s) y constante de Hook del resorte (N/m).

Debajo, se encuentran dos botones: <simular>, para iniciar la simulación y <borrar gráfica> para borrar el osciloscopio.

6.1.1.1 Ejemplo 1: Simulación con parámetros de referencia

Para correr el simulador se ingresan datos. Del lado derecho de los recuadros de valores de referencia. Para este primer ejemplo ingrese, una masa de 1kg, un coeficiente de fricción de 5 N/m/sec y la constante del resorte de 25 N/m. Al correr la simulación se observa en el osciloscopio la velocidad de acortamiento en el músculo en rojo y el desplazamiento en negro (figura 32). El musculo presenta un desplazamiento y se mantiene gracias al coeficiente de fricción. Fisiológicamente hablando corresponde a los procesos de retroalimentación negativa que impiden que el músculo oscile.

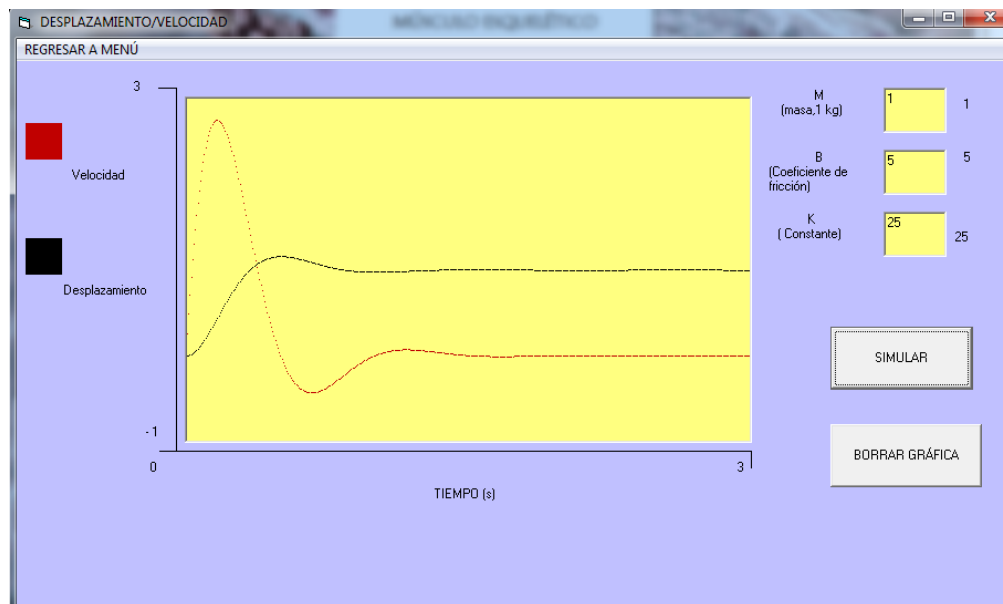


Figura 32. Ventana de interfaz velocidad/desplazamiento. Simulación con valores de referencia. En estas condiciones el músculo sostiene la carga y la mantiene sin oscilaciones. La velocidad de acortamiento presenta una ligera oscilación e inmediatamente se estabiliza.

6.1.1.2 Ejemplo 2: Experimento con coeficiente de fricción mayor

La figura 33, muestra otro ejemplo de simulación en la que se incrementa el coeficiente de fricción. La velocidad de acortamiento es rápida al inicio (trazo rojo) y disminuye rápidamente sin ninguna oscilación. El músculo sostiene la carga sin ninguna oscilación.

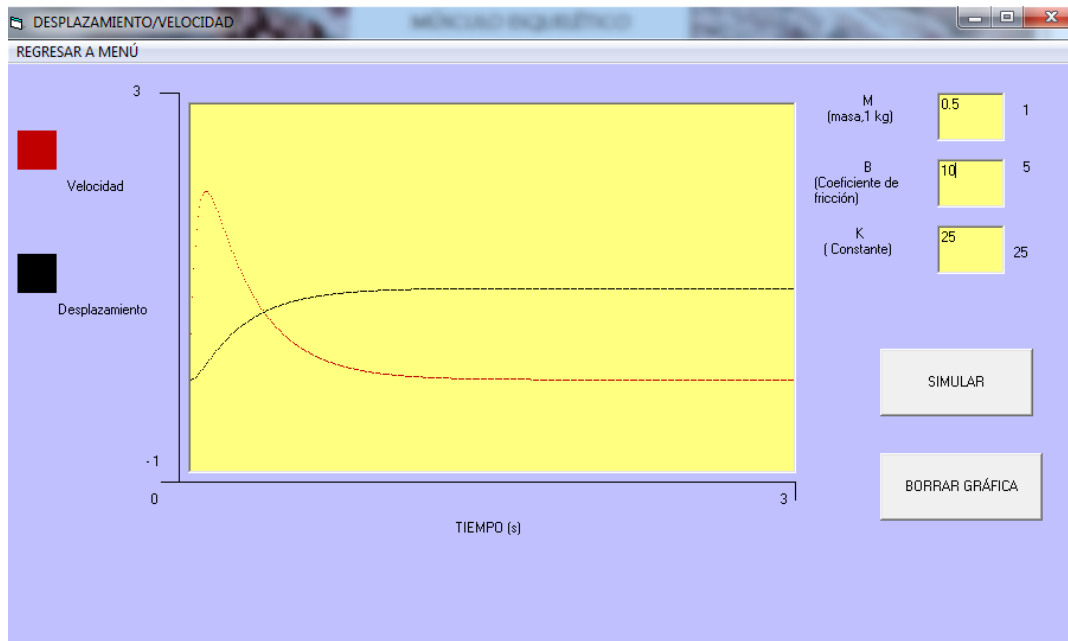


Figura 33. Simulación con un aumento en el coeficiente de fricción. La carga se disminuyó 50%. Sin embargo, en estas condiciones no oscila.

6.1.1.3 Ejemplo 3: Experimento con coeficiente de fricción menor

En este ejemplo se mantienen los valores de carga y coeficiente K. Se disminuye a 2 el coeficiente de fricción. El resultado de la simulación se muestra en la figura 34. En estas condiciones se observa como la velocidad de acortamiento del músculo oscila. No obstante la carga de 1 kg el desplazamiento también oscila.

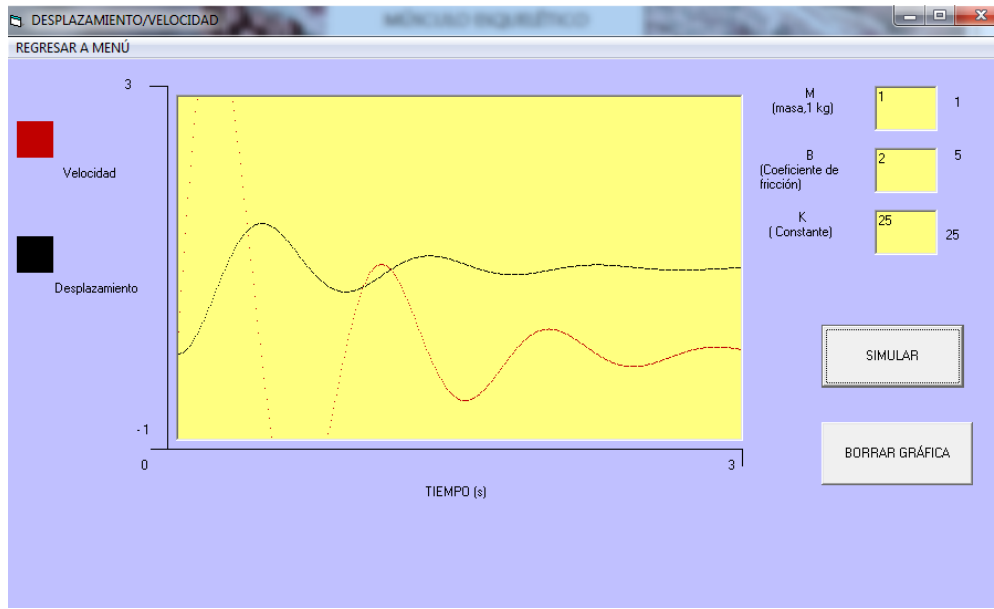



Figura 34. Simulación con coeficiente de desplazamiento bajo. Fisiológicamente, significa una retroalimentación negativa.

6.1.2. Modelo de Hill – contracción isotónica

El botón <modelo de Hill> cuenta con la información de la ecuación derivada por él en el año de 1938 (figura 35).

MODELO DE HILL
REGRESAR A MENÚ AYUDA

En 1938 A.V. Hill produjo una ecuación para describir la curva de fuerza-velocidad:



$$(P+a)(V+b)=b(P_0-a)$$

donde:

V=velocidad de acortamiento

P=tensión isométrica

P= fuerza ejercida por el músculo

a y b=constantes

VELOCIDAD/LONGITUD

Figura 35. Se observa, del lado izquierdo el retrato de Hill, al otro lado la ecuación que desarrolló y el significado de las variables. El botón <velocidad-longitud> lleva al simulador. Al oprimir el botón de <ayuda> aparecerá la opción “elementos mecánicos” y se muestra en la figura 36.

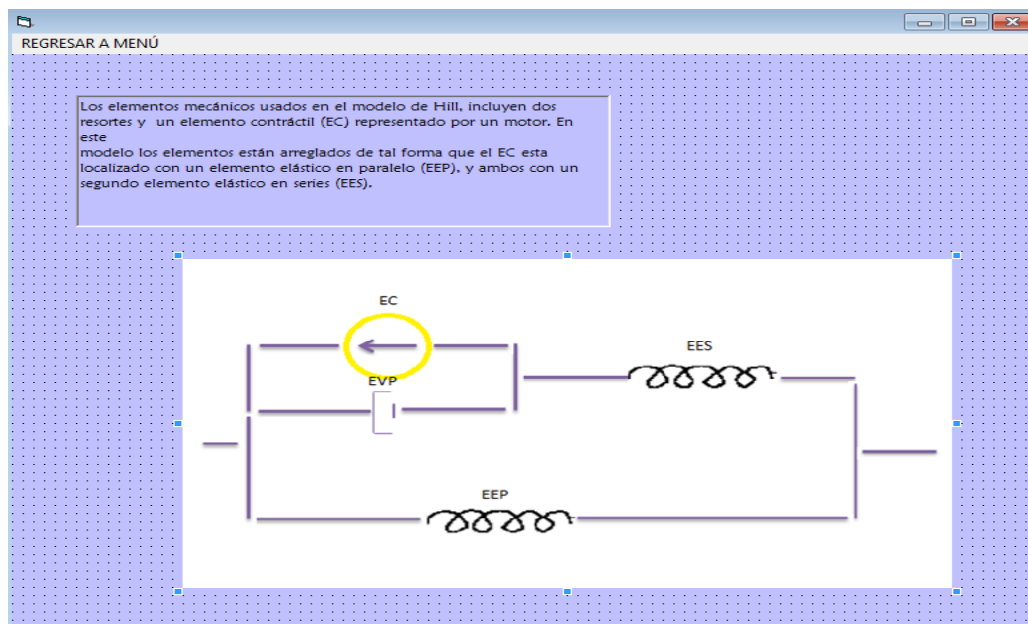


Figura 36. Se muestra la ventana con la explicación de dichos elementos.

Para iniciar la simulación se oprime el botón “velocidad/carga” que se muestra en la ventana del modelo de Hill (figura 37). La ventana de interfaz de este simulador presenta en la parte central un recuadro donde se grafica la relación velocidad contra longitud. Del lado derecho, se encuentra un pequeño recuadro para ingresar el dato de carga. Para cada valor de longitud se calcula la velocidad de acortamiento.

6.1.2.1 Ejemplo de simulación

Se ingresan datos de longitud con cualquier valor de 0 a 65. Para cada valor se calcula la velocidad de acortamiento. Después de ingresar varios valores se observa como resultado una curva (figura 37).

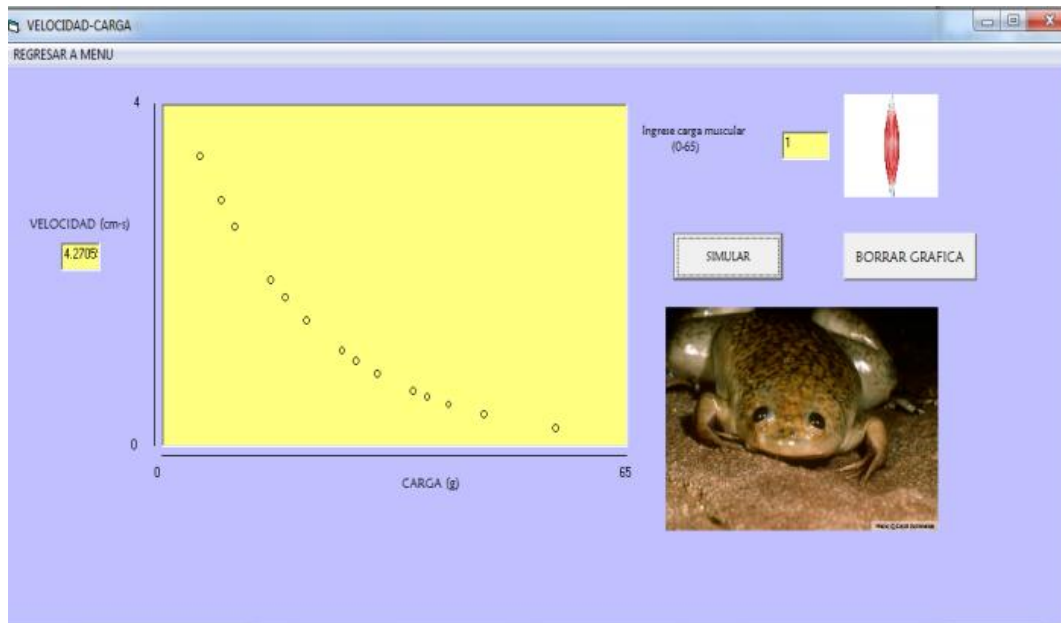


Figura 37. Simulaciones con diferentes valores de longitud muscular. El botón <simular> ejecuta la simulación.

6.1.3 Tendón deformación-carga

La ventana de interfaz (figura 38) presenta en la parte central un recuadro que muestra el comportamiento de la deformación del tendón con respecto del tiempo. El botón <simular> inicia la simulación. La figura 38, muestra la simulación de la

deformación del tendón con respecto del tiempo para una carga dada. El botón <borrar gráfica>, borra la gráfica y se puede regresar al menú principal con el botón <regresar a menú>.

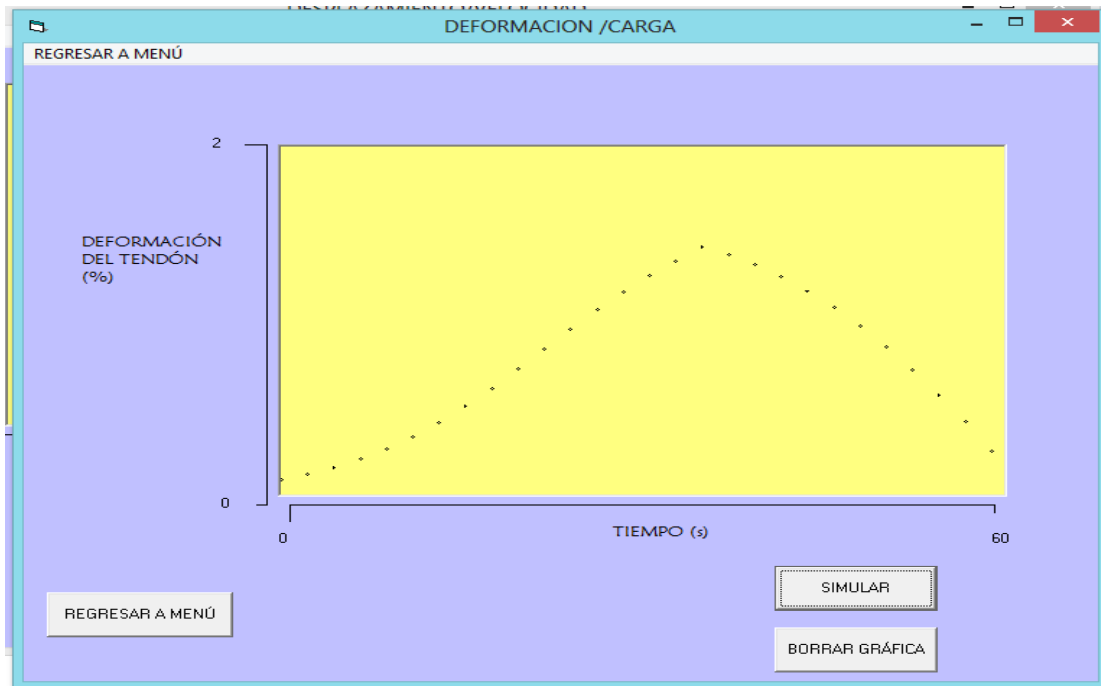


Figura 38. Simulación de deformación del tendón. La deformación del tendón está dada en porcentaje y el tiempo en seg. El tendón presenta mayor elasticidad a menores cargas.

6.2 MÓDULO II

6.2.1. Contracción isométrica

Los experimentos de contracción isométrica consisten en fijar los extremos de la fibra muscular. Conviene que la longitud inicial del músculo ejerza una tensión inicial pasiva. En seguida se estimula y se produce la contracción isométrica. La figura 39 , muestra un esquema con el músculo fijado en sus extremos. La figura 40, muestra la longitud del músculo (punto A). Esta longitud ejerce en el músculo

una tensión pasiva σ_A . Cuando se estimula al músculo se alcanza una tensión activa σ_B .

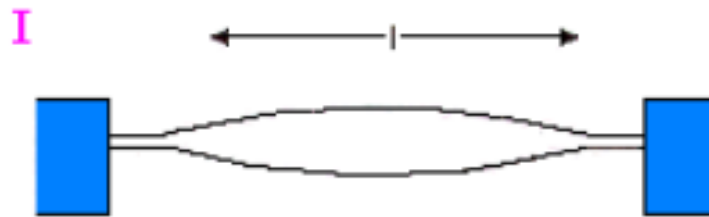


Figura 39. Esquema de una preparación muscular isométrica. Para estudiar este tipo de contracción el músculo debe estar sostenido por ambos lados y medir así la tensión. (B) curvas de contracción activa y pasiva.

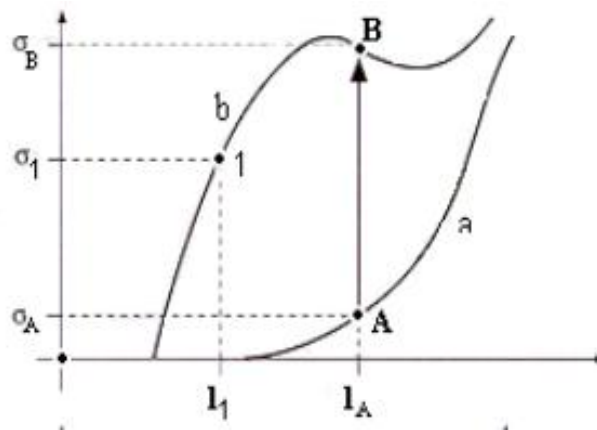


Figura 40. Registro de la longitud del músculo. El músculo puede generar una fuerza activa (punto B) y una pasiva (A).

La interfaz del simulador para la contracción isométrica se muestra en la figura 39. En la parte central se encuentra un osciloscopio que muestra una sacudida muscular isotónica. Del lado derecho, se encuentra una barra horizontal que modifica la longitud inicial del músculo con valores que van desde el inicio de la tensión pasiva a la producción de la contracción isotónica máxima (valores entre l_1 hasta antes de l_A de la figura 38B).

6.2.1.1 Ejemplo 1: Experimento con longitud inicial al inicio de la tensión pasiva

La figura 41, muestra una simulación con la longitud inicial mínima pasiva para obtener una contracción isotónica.

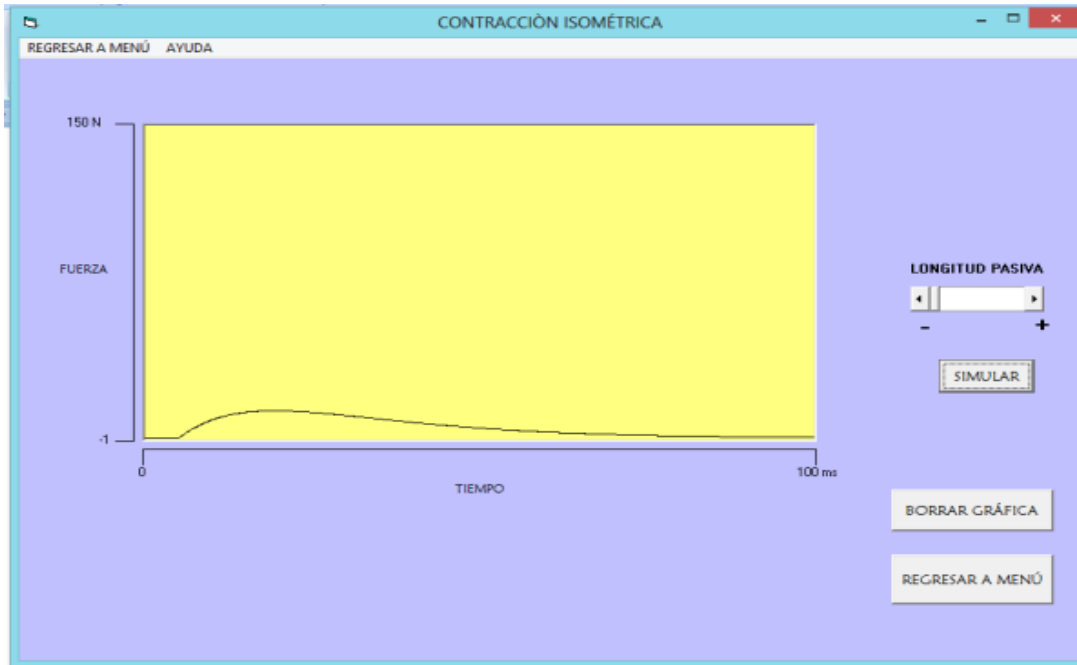


Figura 41. Simulación de contracción isotónica. La longitud pasiva está totalmente disminuida y se observa que se genera una fuerza mínima.

6.2.1.2 Ejemplo 2: Experimento con longitud inicial óptima

Simulación de contracción isotónica con una longitud inicial para producir la máxima contracción (figura 42).

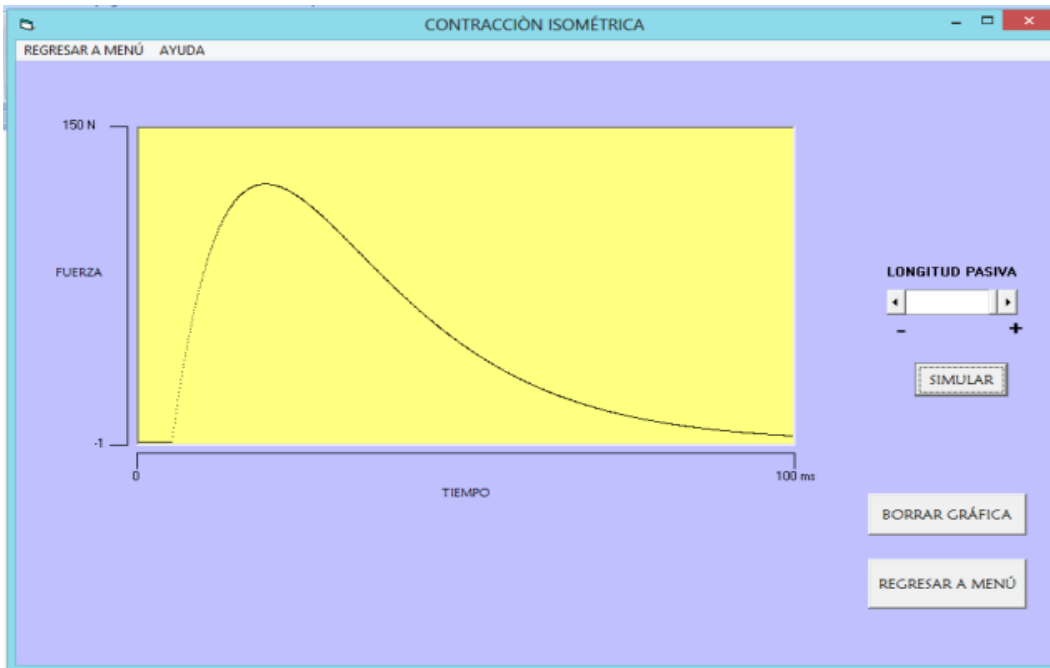


Figura 42. Simulación de contracción isotónica con longitud inicial óptima para producir la máxima fuerza de contracción muscular.

6.2.2. Contracción isocinética

La interfaz para reproducir los experimentos isocinéticos se muestran en la figura 43. La ventana presenta al centro una ventana donde se grafica la relación fuerza contra velocidad de acortamiento. Del lado derecho, se muestra un recuadro con tres casillas que sirven para introducir valores a la fuerza máxima (P_o), velocidad máxima (V_o) y relación a/P_o , respectivamente. El botón <simular> inicia la simulación, el botón <borrar>, borra las gráficas. El botón <valores de referencia> muestra una tabla con datos experimentales reportados por varios autores.

6.2.2.1 Ejemplo 1: Experimentos variando la fuerza máxima (P_o)

Se inicia una simulación con los siguientes valores de referencia: $P_o = 0.28$ (N/mm^2), $V_o = 2.26$ L/s, $a/P_o = 0.3$. El resultado se muestra en la figura 43(A). El trazo de la relación fuerza-velocidad decae como una hipérbola. Se observa que entre menor velocidad, mayor fuerza. El trazo “convexo” corresponde a la

potencia. En seguida, se muestran los resultados que resultan modificar la fuerza máxima: 0.50, 0.70 y 0.90 (N/mm^2), figura 44, 45 y 46, manteniendo constantes V_0 y a/P_0 . Se observa cómo se incrementa el inicio de la curva fuerza-velocidad. La potencia también aumenta. Estos resultados experimentales corresponden a los encontrados en músculos con cada vez mayor sección transversal.

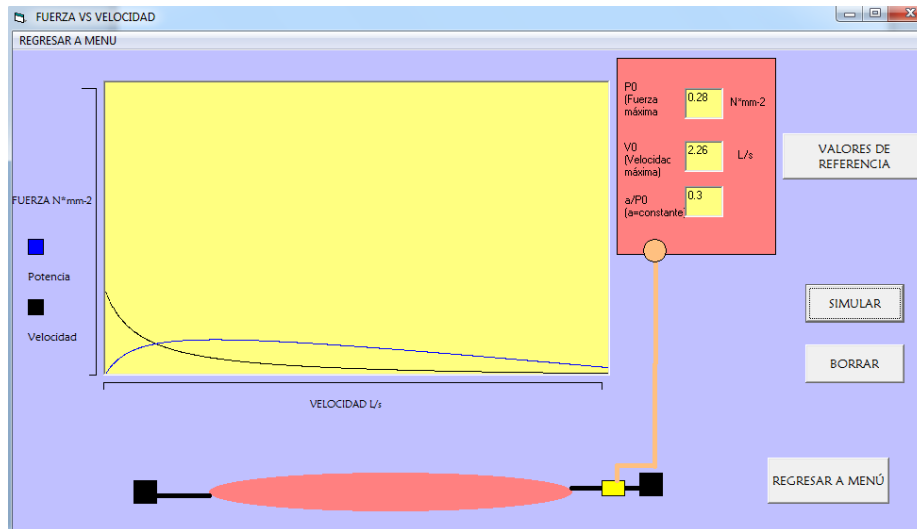


Figura 43(A) Simulación de la relación fuerza-velocidad con valores de referencia.

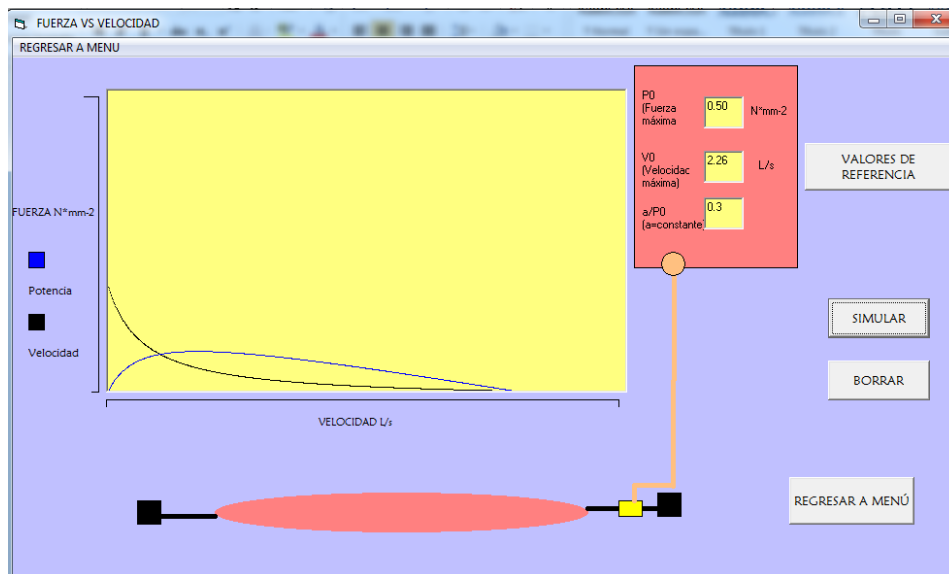


Figura 44. Resultado de aumentar P_0 a 0.50

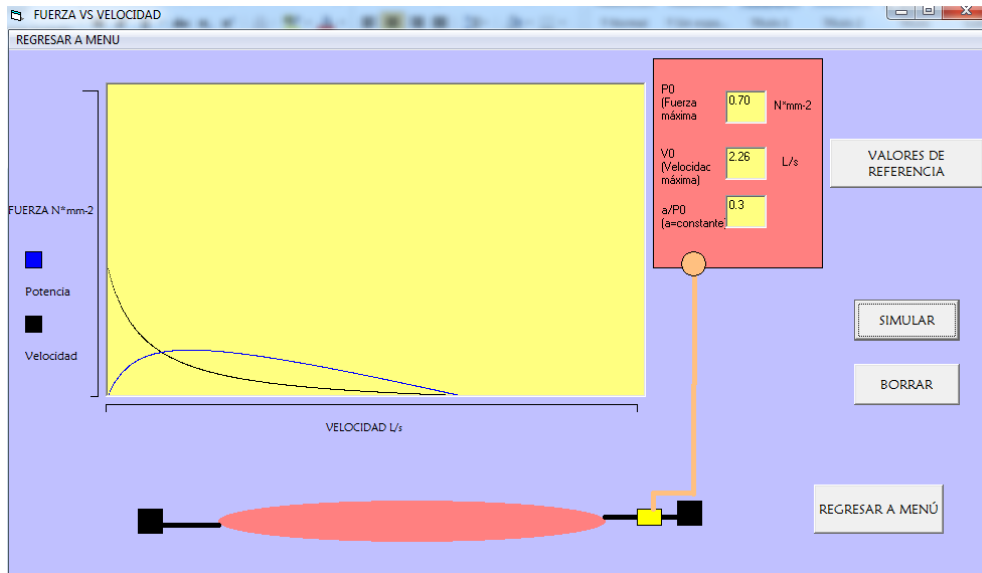


Figura 45. Se muestran la simulación en aumento con $P_0 = 0.70$, se observa un aumento en la fuerza y potencia inicial.

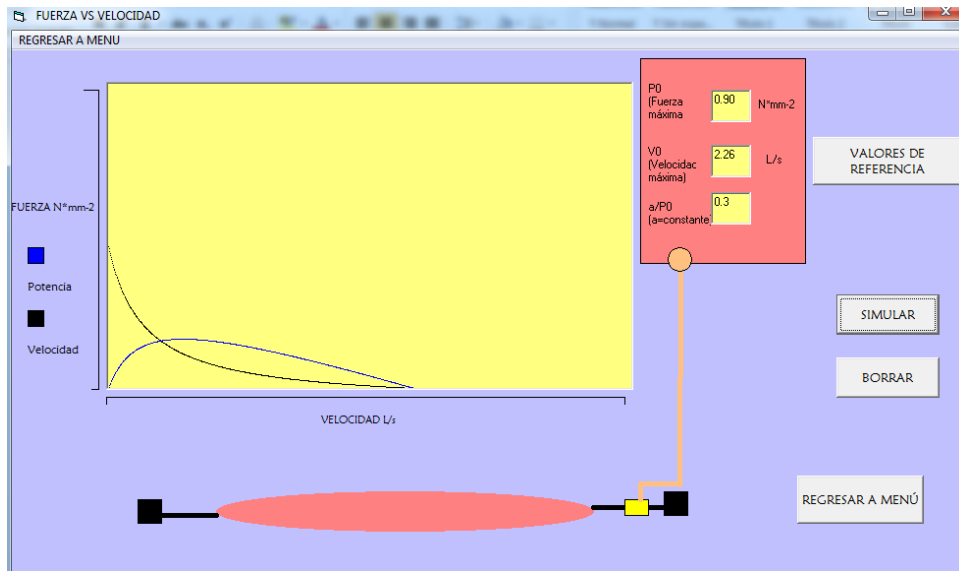


Figura 46. $P_0 = 0.90$, la fuerza sigue aumentando y la potencia se hace mayor a bajas velocidades; a velocidades cercanas a V_0 cada vez la potencia es menor o cero.

6.2.2.2 Ejemplo 2: Experimentos variando la velocidad máxima (V_0)

Cuando se realizan experimentos en músculos con diferentes longitudes, se observa una variación en la velocidad máxima (V_0). Las simulaciones que replican este comportamiento se logran modificando la velocidad máxima y manteniendo fijos P_0 y a/P_0 . La figura 47, muestra disminuciones en $V_0 = 1.5$ y la figura 48 representa una disminución en $V_0 = 0.5$ L/s. Las curvas fuerza-velocidad presentan un aumento en la fuerza inicial en velocidades de acortamiento pequeñas. A mayores velocidades la fuerza va disminuyendo, en consecuencia la potencia también disminuye.

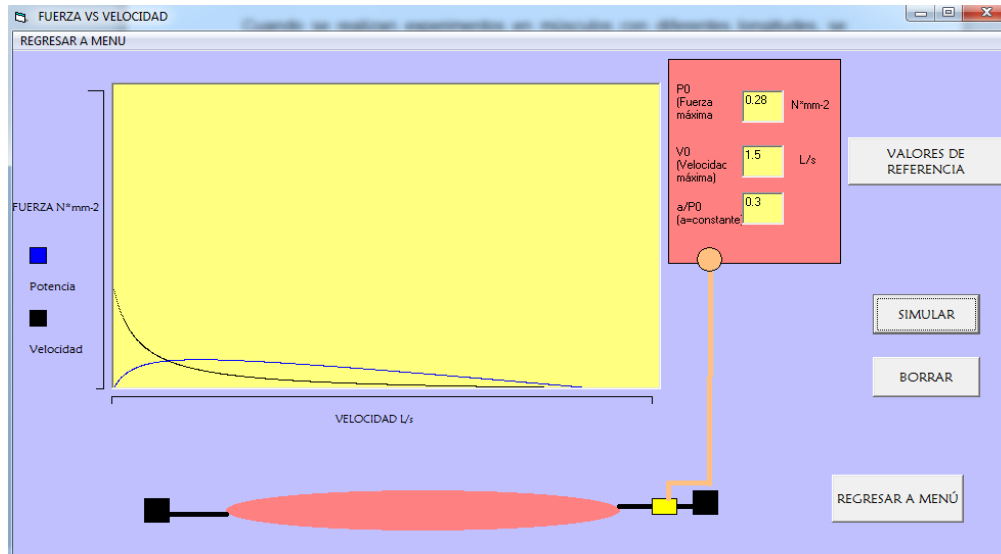


Figura 47. Simulación con una disminución en la velocidad máxima ($V_0 = 1.5$).

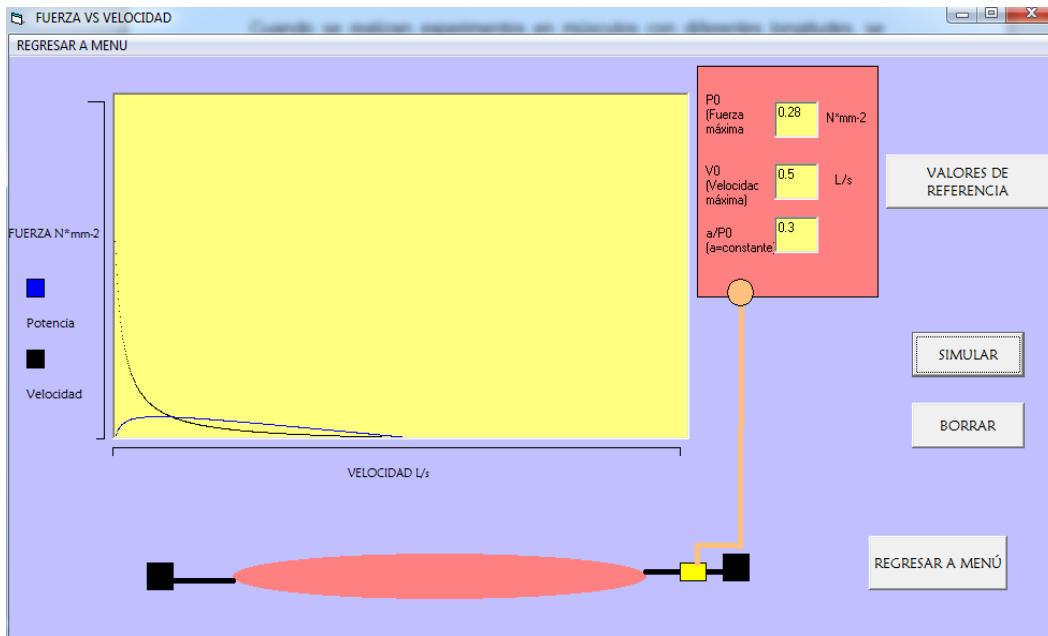


Figura 48. Simulación de una disminución en la velocidad ($V_0=0.5$). La fuerza aumenta cuando la velocidad disminuye.

6.2.2.3 Ejemplo 3: Variaciones del parámetro a/P_0

La figura 49, corresponde a una simulación con un aumento en el parámetro $a/P_0 = 0.3, 0.5$ y 0.9 . Los trazos muestran curvas totalmente diferentes entre ellas. Este parámetro cambia la curvatura de la curva. Este tipo de resultados se observa en el estudio de músculos diferentes, o en experimentos a diferentes temperaturas.

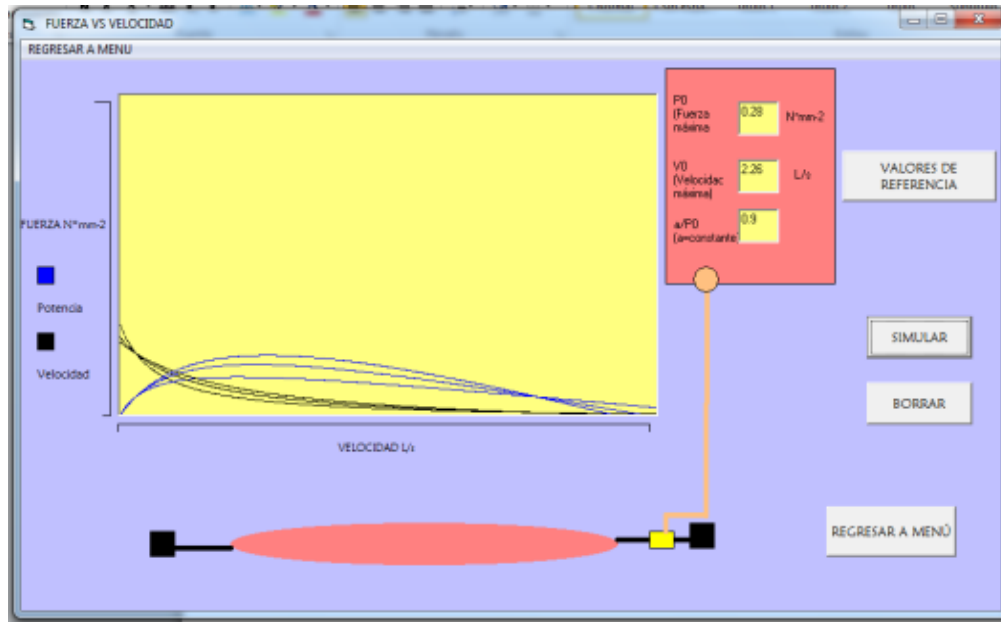


Figura 49. Simulaciones aumentando el parámetro a/P_0 con V_0 y P_0 fijas.

6.2.3 Velocidad-Fuerza

Los experimentos realizados por Hill (1938) dieron inicio a la explicación del funcionamiento elástico del músculo y al desarrollo de modelos matemáticos para estos casos. El usuario puede ingresar al simulador de los experimentos clásicos de Hill. Con el botón <velocidad-fuerza> del menú principal del módulo II se ingresa a la interfaz para la simulación. La figura 50, muestra la ventana de interfaz correspondiente. En la parte central se encuentra un recuadro donde se presenta la gráfica velocidad de acortamiento contra la fuerza o carga aplicada.

6.2.3.1 Ejemplo 1: Variaciones en el parámetro “c”

La figura 50, muestra una simulación que reproduce los resultados de Hill. Variaciones en los parámetros dinámicos de Hill cambian completamente las curvas (figura 51).

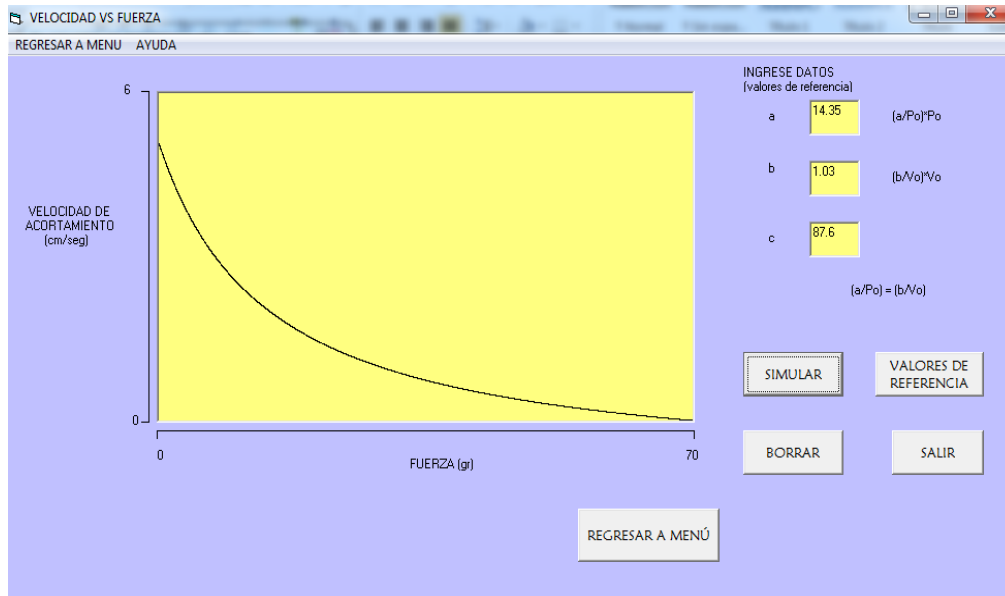


Figura 50. Simulación de los experimentos de Hill (1938). El recuadro muestra los valores de las variables dinámicas. La ventana se obtiene al presionar el botón <valores de referencia>. Del lado derecho, se encuentran tres recuadros para ingresar los datos.

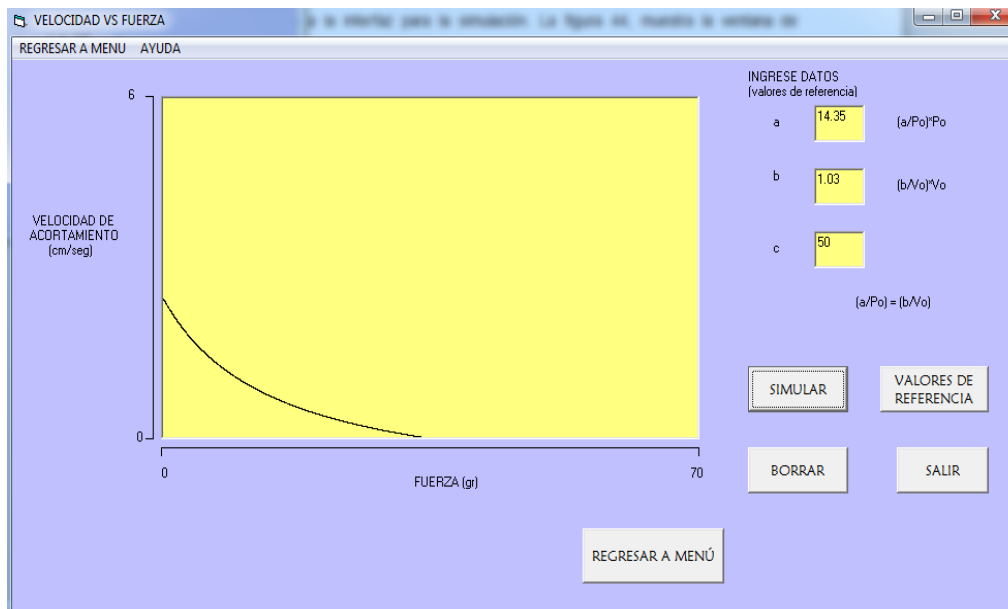


Figura 51. Simulación al disminuir el valor de C a 50. Se observa una disminución importante en la curva (trazo inferior) con respecto a la anterior (trazo superior). La variable dinámica de Hill “a” tiene unidades de fuerza; la variable “b” tiene unidades de velocidad.

6.3 MODULO III

6.3.1 Contracción isométrica actina-miosina

Este simulador produce contracciones isométricas también. La diferencia consiste en el modelo matemático usado. En este caso se incluye un componente microscópico determinado por la interacción del calcio con la troponina C. La interfaz del simulador se muestra en la figura 52. En la parte central de la ventana se observa un osciloscopio donde se muestran las sacudidas musculares. Del lado derecho, se encuentra un pequeño recuadro donde se ingresa el valor de la frecuencia de estímulo y permanece constante.

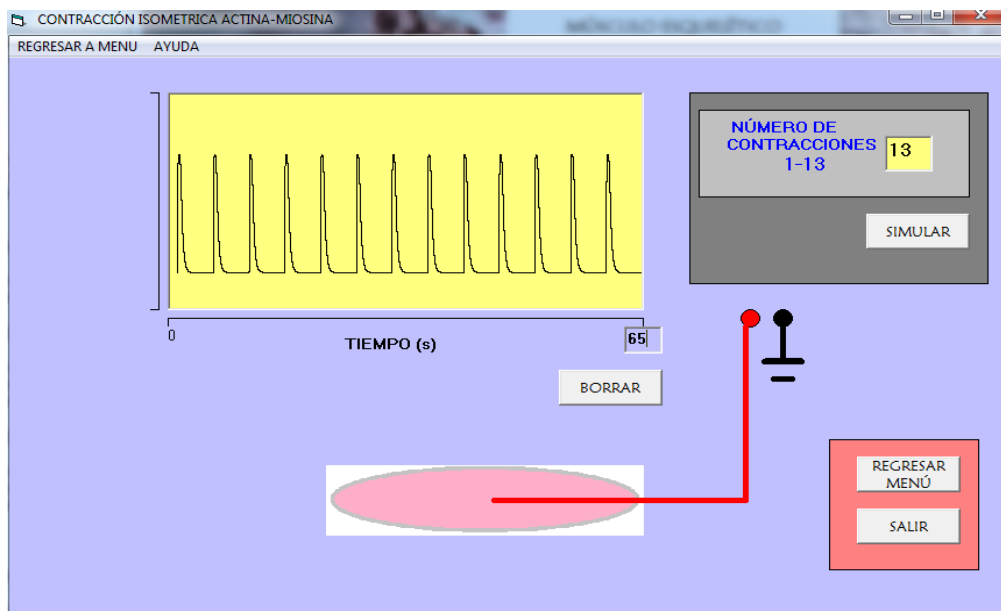


Figura 52. Simulación de contracciones isométricas a una frecuencia de 13 Hz. La simulación no corresponde a ningún músculo en particular.

Una de las varias características que diferencia a un músculo rápido de uno lento es la duración de la sacudida muscular. La interfaz de este simulador se muestra en la figura 53. En la parte central se encuentra el osciloscopio donde se muestra la sacudida muscular.

6.3.2 Tiempo de interacción actina-miosina

Del lado derecho se encuentra una barra horizontal que determina cualitativamente los tiempos de interacción actina-miosina. De bajo se localiza un esquema de los puentes actina-miosina. El botón <relajar> debe presionarse antes de iniciar cualquier simulación. Con el botón <simular> se corre la simulación.

6.3.2.1 Ejemplo 1: Sacudida muscular en músculos rápidos y lentos

La figura 53, muestra la simulación que corresponde a un músculo rápido y la figura 54, corresponde a uno lento. La duración de la sacudida del músculo lento tiene una mayor duración, como se puede observar. En este simulador se ha mantenido la misma intensidad de estímulo. Para pasar de un músculo rápido a uno lento, simplemente se incrementa el tiempo de interacción actina-miosina. Este tiempo se puede incrementar con la barra horizontal que se muestra en el lado derecho de la ventana de interfaz.

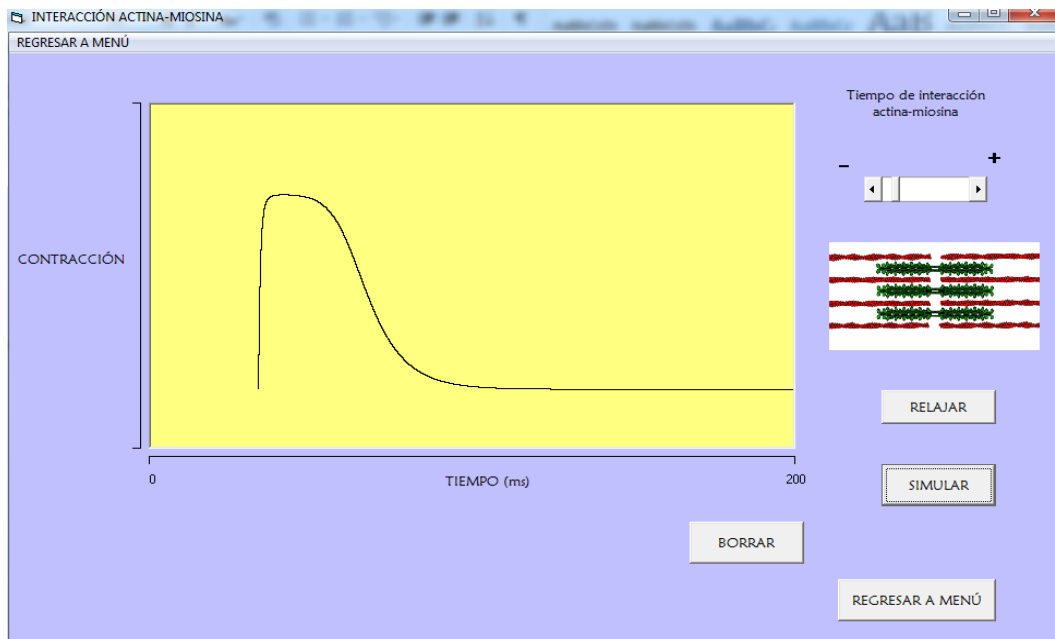


Figura 53. Simulaciones para reproducir una contracción muscular isotónica. Del lado izquierdo, para un músculo rápido.

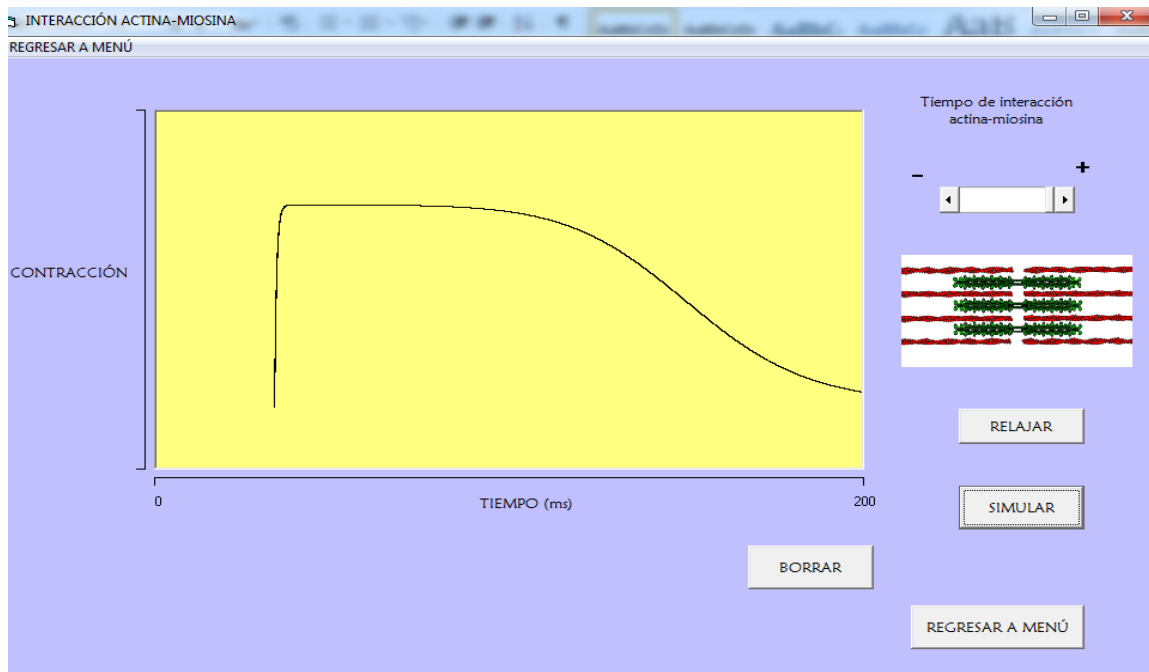


Figura 54. Simulación que representa la contracción para un músculo lento.

6.3.2.2 Ejemplo 2: Incremento de los tiempos de interacción actina-miosina

La figura 55, muestra las simulaciones realizadas incrementando el tiempo de interacción. Se muestran dos simulaciones; se parte de una contracción en un músculo lento. El segundo trazo corresponde a la mitad del tiempo de interacción que permite el simulador. La figura 56 muestra un tercer trazo que corresponde al tiempo máximo de interacción. Se observa como a mayor tiempo de interacción la duración de la contracción muscular es mayor.

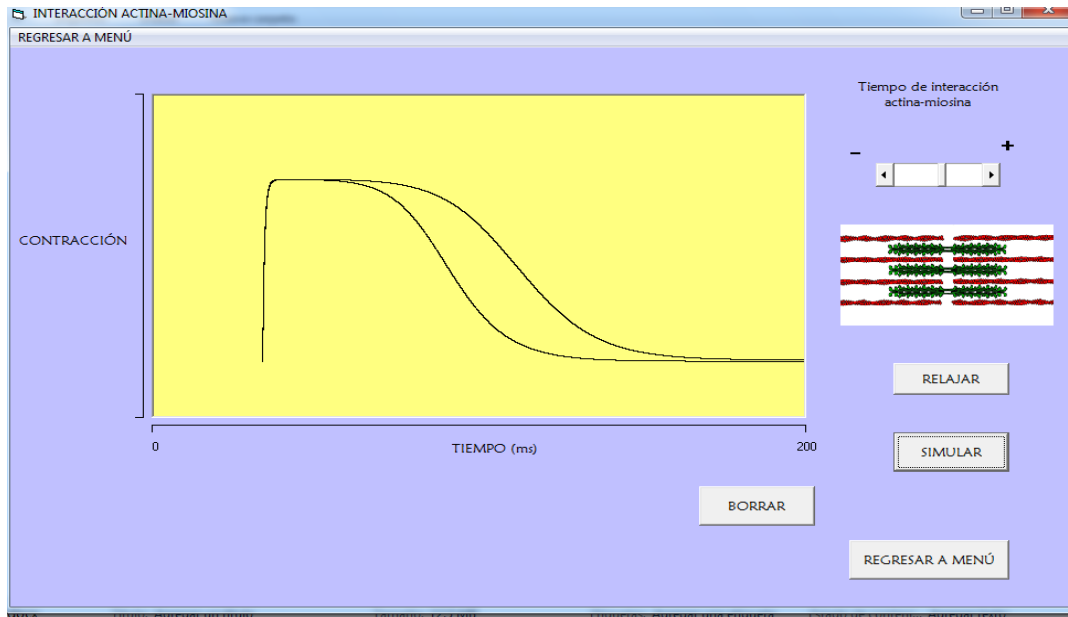


Figura 55. Se inicia la simulación en un músculo rápido, se incrementa la duración de la interacción y aumenta la duración de la contracción muscular

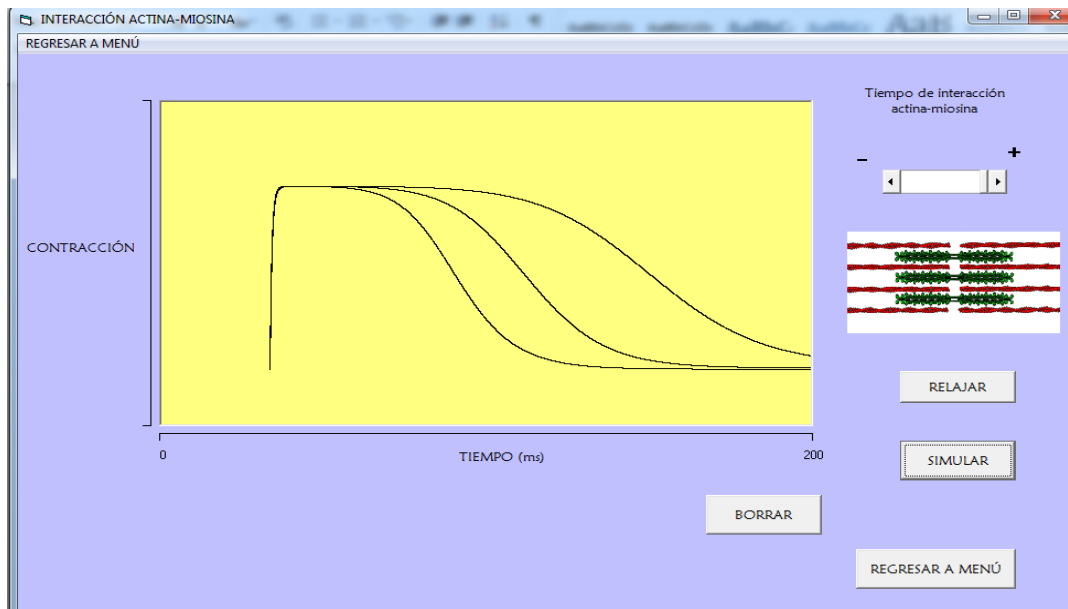


Figura 56. Simulación con mayor tiempo de interacción.

6.3.3. Sumación y tétanos

El programa permite simular la sumación y tétanos. La ventana de interfaz se muestra en la figura 57. En la parte central se encuentra el osciloscopio. Del lado derecho se encuentra un pequeño recuadro para ingresar el número de sacudidas mostradas en el osciloscopio. Debajo se encuentra una barra horizontal que permite aumentar o disminuir cualitativamente la frecuencia de los estímulos. Para visualizar bien la simulación, seleccione un número de sacudidas a visualizar menor; por ejemplo entre 2 y 15. Para frecuencias altas conviene incrementar el número de sacudidas a visualizar; por ejemplo 20 a 100.

6.3.3.1 Ejemplo 1: Estímulos a frecuencia baja

Simulación con una frecuencia baja y con 15 sacudidas musculares a visualizar. Se observa como la amplitud de las sacudidas aumenta paulatinamente (figura 57).

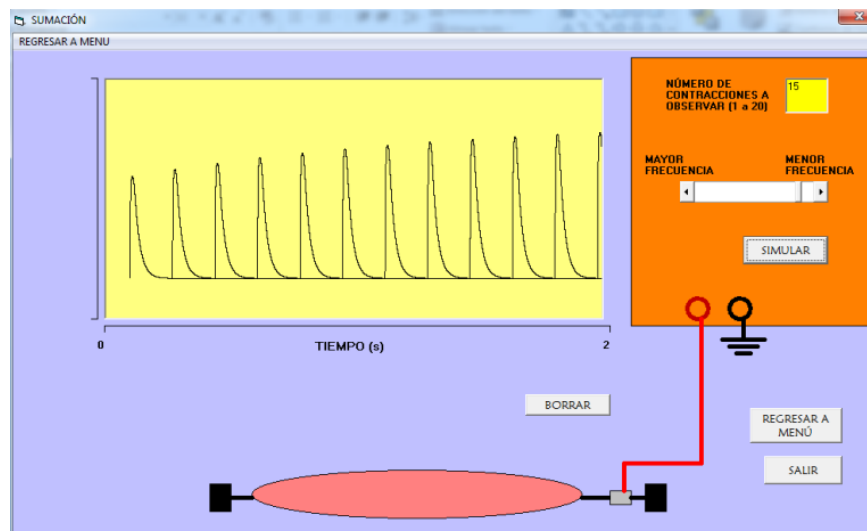


Figura 57. Simulación con una frecuencia de estímulo baja. No obstante la frecuencia baja, se acumula calcio intracelular que provoca un aumento de la amplitud. La simulación no corresponde a ningún músculo en particular.

6.3.3.2 Ejemplo 2: Sumación

En esta simulación se incrementa la frecuencia de estímulo. El número de sacudidas a visualizar permanece en 15. Se observa como las sacudidas se entrelazan en el tiempo. La amplitud de las sacudidas cada vez es mayor (figura 58).

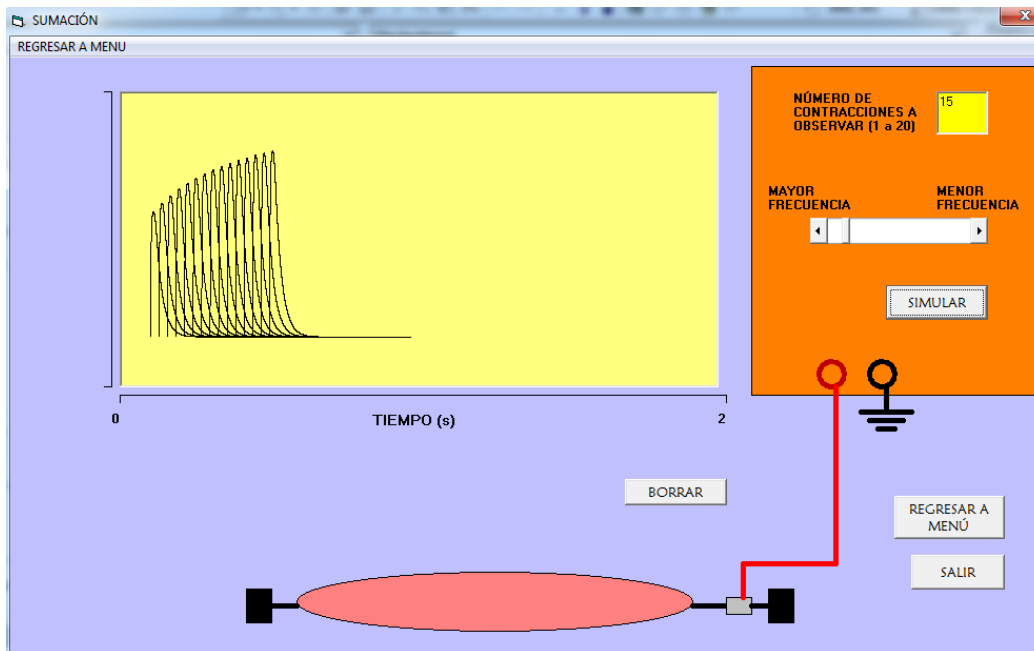
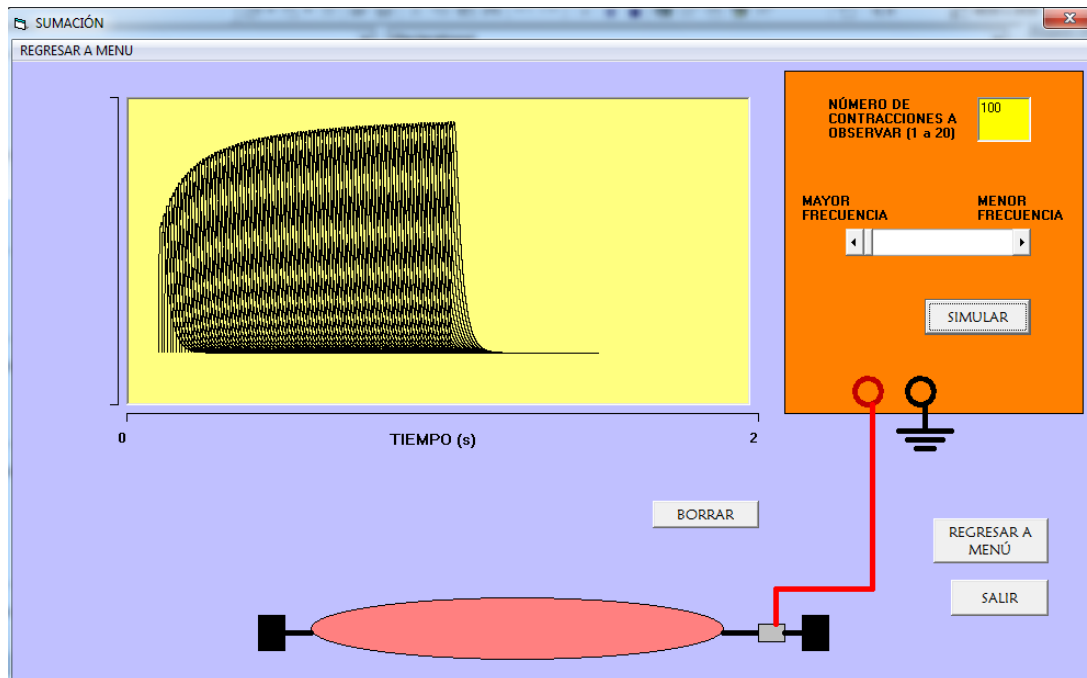


Figura 58. Simulación de una sumación muscular.

6.3.3.3 Ejemplo 3: Téτανos

Se coloca la barra horizontal a una mayor frecuencia de estímulos. El número de potenciales de acción a visualizar es de 100. En estas condiciones se produce una fusión de las sacudidas musculares, incrementando la amplitud hasta alcanzar un máximo (figura 59).



La figura 59. Generación de un tétanos debido a un estímulo de alta frecuencia. La simulación no corresponde a ningún músculo en particular.

7 DISCUSIÓN

El estudio del músculo abarca varios aspectos de su anatomía y su fisiología. Su importancia está ligada a la actividad diaria, el trabajo, el ejercicio y las enfermedades musculares. Al músculo esquelético, desde un inicio, se le relacionó con la potencia y el trabajo desarrollado por las personas. En la actualidad, existen dinámicas especializadas para mejorar el rendimiento en atletas encaminadas a líneas deportivas y estéticas. Las enfermedades musculares son un buen motivo para su estudio incluso a nivel molecular y genético (Cohn y Campbell, 2000; Guimaraes et al., 2010). En nuestra sociedad actual el número de personas de edad avanzada va en aumento y con esta situación se incrementan las disfunciones articulares y musculares (Niubó et al., 2010). Por otro lado, el desarrollo de prótesis “inteligentes” y de exoesqueletos para pacientes con hemiplejía y paraplejía son inspiración para científicos y tecnólogos (Juárez, 1997;

Sánchez et al., 1998; Falomir, 2006; Panagiotakaki et al., 2010). En todo caso, convergen muchas disciplinas para poder enfrentar los retos que se avecinan.

Los altos costos de este tipo de prácticas de laboratorio impiden que en las carreras afines a las ciencias de la vida no se realicen prácticas para el estudio de la contracción muscular. Disciplinas como la medicina deportiva, la rehabilitación, entre otras pasan directamente a la práctica clínica.

Una alternativa a las carencias en muchas de las carreras biológicas y médicas son los simuladores. Con la baja en los precios de las computadoras muchas de las universidades cuentan con salas de cómputo. Por lo pronto, están dirigidas a la comunicación, a la consulta de datos, a la biblioteca y ya en varios casos al uso de software educativo, hipertexto, bases de datos, lenguajes para graficar, crear presentaciones, crear documentos, seguir filogenias, crear modelaje molecular, en fisiología y biofísica para generar potenciales de acción o calcular un básico potencial de membrana. En muchos países avanzados, varias de sus universidades tienen centros de desarrollo tecnológico que comprende la creación de software especializado para la enseñanza y la investigación. En varios casos este software está restringido a sus alumnos. Sin embargo, debe destacarse que existe software libre que se puede bajar de la Internet. En este trabajo, se buscó algún simulador para el estudio de la contracción muscular y no se encontró ninguno del tema. Se encontró el software LabSim de propósitos generales en donde se pueden ingresar ecuaciones diferenciales para su solución. En consecuencia, es factible ingresar ecuaciones de modelos musculares. Sin embargo, no lo pudimos correr.

Existen empresas que se dedican al desarrollo de software de enseñanza e incluyen algunos simuladores de prácticas virtuales como la sacudida del músculo de la rana. Desde luego tienen un costo y están en inglés.

Todas estas condiciones motivaron el diseño y desarrollo de un software de la contracción muscular. Se planeó con las características de ser ejecutable para el ambiente más usado por los alumnos de esta universidad, Windows® y se evitó la necesidad de editar ecuaciones en el programa por el usuario para su funcionamiento. En los programas de propósitos generales como: XPPAUT o

LabSim el usuario tiene que ingresar las ecuaciones. Esta condición tiene la ventaja de que el usuario se familiariza con las ecuaciones; sin embargo, en el ambiente médico esta actividad no tiene mucho sentido. Se busca más bien el aprendizaje de la fisiología misma y no de los modelos matemáticos que dan origen al simulador.

Para este programa en particular se buscaron los modelos matemáticos que reproducen la fisiología en el músculo (Hill, 1934; Huxley, 1954; Hill, 1957; Huxley, 1957). Se encontraron dos tipos de modelos básicos: el tipo Hill y el tipo Huxley.

Los modelos d tipo Hill son ampliamente usados y sus modificaciones ha permitido su empleo en la creación incluso de prótesis. Este tipo de modelo describe aproximadamente bien la fisiología macroscópico del músculo. En tanto que, los modelos tipo Huxley hacen énfasis en los mecanismos microscópicos (la interacción de la cabeza de la miosina con la actina) (Koubassova et al, 2011). El modelo original de Huxley describe regularmente bien los experimentos de Hill. Ha sufrido varias correcciones que mejoran su funcionamiento.

Para este trabajo se planeó incluir en el programa varios simuladores basados en las ecuaciones de Hill y sus modificaciones. El estudio de las relaciones: fuerza-velocidad, velocidad-fuerza, velocidad-longitud están basadas en el modelo mecánico de Hill (1938). Esencialmente, estas prácticas virtuales están pensadas para la comprensión básica de la contracción isotónica.

Las simulaciones relacionadas con la contracción isométrica están apoyadas en las ecuaciones propuestas por (Wexler et al., 1997). Se trata de un modelo tipo Hill al que se le agregó la interacción del calcio con la troponina C.

Las prácticas virtuales que se pueden realizar en esta primera versión comprenden básicamente el estudio de las gráficas que se construyen de datos experimentales. El estudiante puede realizar cambios en las variables y observar la influencia que tienen en estas gráficas.

Las simulaciones de la contracción isométrica, permiten visualizar la sacudida muscular, la suma y el tétanos. Así mismo, los cambios en los tiempos de interacción calcio troponina C, simulan de manera indirecta los tiempos de interacción entre la actina y la miosina.

En todos los casos se trataron condiciones de laboratorio en músculo esquelético aislado de animales pequeños (rata y rana) (Curtin y Edman, 1994; Clafin y Faulkner, 1989; Ranatunga y Thomas, 1990).

No obstante que este programa interactivo contiene varios simuladores, la extensión del tema es muy amplio y solo abarca los aspectos más básicos. Quedan pendientes otros programas que incluyan simulaciones tipo Huxley; simulaciones en músculo liso, y simulaciones en músculo cardiaco. La parte energética queda pendiente, lo mismo que los sistemas de comando y condiciones de estudio en humanos.

La electrofisiología de la placa neuromuscular ya se simuló en programas interactivos previos. El potencial de placa y las propiedades pasivas también forman parte de programas interactivos desarrollados previamente. La oscilación Ya se están diseñando, en este laboratorio, simuladores tipo Huxley, lo mismo que mecanismos en el ejercicio y movimiento articular. La simulación de la contracción del miocito ventricular también está en proceso.

8 CONCLUSIONES

1. El programa computacional para la enseñanza de la mecánica muscular es interactivo, ejecutable y corre en ambiente Windows®
2. La ecuación matemática usada para la simulación de la contracción isotónica permite modificar la carga, la elasticidad y la fricción.
3. El modelo de Hill permitió la reproducción de los experimentos de velocidad de contracción vs fuerza.
4. El modelo de Wexler et al. (1997) permite estudiar la contracción muscular isométrica.
5. El tiempo de interacción entre el calcio y la troponina C, permite modificar la duración de la contracción muscular.
6. El modelo de Wexler et al. (1997) más un algoritmo computacional permitió reproducir la sumación y el tétanos.

7. Los resultados de las simulaciones no corresponden a ningún músculo en particular. Sin embargo, los valores de inicio son tomados de datos experimentales de diferentes autores.
8. El usuario puede realizar cambios en los parámetros y variables de los modelos y observar el efecto que produce en los resultados.

9 BIBLIOGRAFÍA

Adams B.A., Beam K.G. "Muscular dysgenesis in mice: a model system for studying excitation-contraction coupling". *FASEB J.* 4(28): 09–16, 1990.

Amos L.A. "Molecular motors: not quite like clockwork". *Cellular and Molecular Life Sciences*, 65(4):509–515, 2008.

Armstrong C.M., Bezanilla F.M., Horowicz P. "Twitches in the presence of ethylene glycol bis(-aminoethyl ether)-N,N0 - tetracetic acid". *Biochim. Biophys.* (267):605–8, 1972.

Azizi E, Brainerd E.L., Roberts T.J. Variable gearing in pennate muscles. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(5):1745–1750, 2008.

Bailey K. "The structure of tropomyosin". *Royal Society B: Biological Sciences*, 141 (902):45–48, 1953.

Bangart J.J., Fitts R.H. "Effect of intermittent weight bearing on soleus fiber force-velocity-power and force p-Ca relationships". *J.Appl.Physiol*, 82(6):1905-1910, 1997.

Bárány M. "ATPase activity of miosina correlated with speed of muscle shortening". *J General Physiol*, (1):197-218, 1987.

Bennett P.M., Gautel M. "Titin domain patterns correlate with the axial disposition of myosin at the end of the thick filament". *Journal of Molecular Biology*, 259(5):896–903, 1996.

Blinks J.R., Rüdel R., Taylor S.R. "Calcium transients in isolated amphibian skeletal muscle fibres: detection with aequorin". *J. Physiol*, (277):291-323, 1978.

Brooks S.V. "Current topics for teaching skeletal muscle physiology". *Adv. Physiol. Educ*, (27):171-182, 2003.

Brown G.L., Dale H.H., Feldberg W. "Reactions of the normal mammalian muscle to acetylcholine and eserine". *J. Physiol*, (87):394-424, 1936.

Bruke E. Estudios sobre la construcción de las fibras musculares con la ayuda de luz polarizada. 15-69. 1858.

Buller A.J., Lewis D.M. "The rate of tension development in isometric tetanic contractions of mammalian fast and slow skeletal muscle". *J. Physiol*, (176): 337-354, 1965.

Cairns S.P., Dulhunty A.F. "The effects of beta-adrenoceptor activation on contraction in isolated fast and slow-twitch skeletal muscle fibres of the rat". *Br. J. Pharmacol*,(110):1133-41.1993.

Caputo C. "Compendio histórico de fisiología muscular". Venezuela, 2011.

Changeux J.P., Kasai M., Lee C.Y. "The use of a snake venom toxin to characterize the cholinergic receptor protein". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 67:1241-1247.1970.

Chaitow L. "Learning about fascia". *J. Body. Mov. Ther*,15(1):1-2, 2011.

Clafin D.R., Faulkner, J.A. "The force-velocity relationship at high shortening velocities in the soleus muscle of the rat". *J. Physiol*. 411:627-37, 1989.

Craig R., Woodhead L.J. "Structure and function of myosin filaments". *Curr. Opin. Struct. Biol.*,(16):204–212, 2006.

Cooke R. "Myosin structure: does the tail wag the dog?". *Curr. Biol*, 9(20): 773–775, 1999.

Cohn R.D., Campbell K.P. "Molecular basics of muscular dystrophies". *Muscle nerve*. (23) 10: 1456-71, 2000.

Curtin N.A., Edman K.A.P. "Force-velocity relation for frog's muscle fibers: Effects of moderate fatigue and of intracellular acidification". *J. Physiol*,(94):475-483, 1994.

Dale H. H., Feldberg W., Vogt M. "Release of acetylcholine at voluntary motor nerve endings". *J. Physiol*, 86(4): 353-380, 1936.

Edman K. "The velocity of unloaded shortening and its relation to sarcomere length and isometric force in vertebrate muscle fibres". *J. Physiol*, (291):143–159, 1979.

Fenn W. "A quantitative comparison between the energy liberated and the work performed by the isolated sartorius muscle of the frog". *J. Physiol*, 175-203, 1923.

Fill M., Copello J. "Ryanodine receptor calcium release channels". *Physiol*, (82):893-922, 2002.

Finer J. T., Simmons, R. M., Spudich, J. A. "Single myosin molecule mechanics: piconewton forces and nanometre steps". *Nature*, 368(6467):113–119, 1994.

Franzini-Amstrong C. "Fine structure of sarcoplasmic reticulum and transverse tubular system in muscle fibers". *Fed. Proc*, (23): 887, 1964.

Galzi J.L., Changeux J.P. "Neuronal nicotinic receptors: molecular organization and regulations". *Neuropharmacology*, (34):563-582, 1995.

Gonzalez-Serratos H., Hill L., Valle-Aguilera R. "Effects of catecholamines and cyclic AMP on excitation-contraction coupling in isolated skeletal muscle fibres of the frog". *J. Physiol.* (82):267-315, 1981.

Gordon A.M., Huxley A.F., Julian F.J. "The variation in isometric tension with sarcomere length in vertebrate muscle fibres". *J. Physiol* (192):170–184, 1966.

Guyton C. "Tratado de Fisiología Médica". (11), 2006.

Guimaraes A.S., Suazo G.I., Nagahashi., Marie S.K. "Fenómeno miotónico orofacial en pacientes con distrofia miotónica de Steiner". (56)3:139-142,2010.

Hatcher D.D., Luff A.R. "Force-velocity properties of fatigue-resistant units in cat fast twitch muscle after fatigue". *J. Appl. Physiol*, (63): 1511-18, 1987.

Hartree W., McDowall R. J. S. "An analysis of the production of heat in certain muscles of the hedgehog". *J. Physiol*, 210-214, 1920.

Hartree W. "An analysis of the initial heat production in the voluntary muscle of the tortoise". *J. Physiol*, 61(2):255-260, 1926.

Hill A.V. "Energy liberation and viscosity in muscle". *J.Physiol*, (93): 4, 1938.

Hill A. V. "The heat of shortening and the dynamic constants of muscle". *J. Physiol*, (126):136-195, 1938.

Hill A. "Production and absorption of work by muscle". *Science*, 131(3404): 897-903.

Hill A. "The mechanics of active muscle". Roy. Soc, 141 (902): 104-117, 1953.

Hill A. "Mechanics of the contractile element of muscle". Nature. 166 (4219):415-419, 1950.

Huxley H., Hanson J. Changes in the cross-striations of muscle during contraction and stretch and their structural interpretation. 22 (173), 1954.

Huxley A.F., Niedergerke R. "Structural changes in muscle during contraction; interference microscopy of living muscle fibres". Nature, (173): 971–973, 1954.

Huxley A.F. "Muscle structure and theories of contraction". Prog. Biophys. Chem, (257):173–318, 1957.

Huxley A. "The Mechanism of Muscular Contraction". Science, 14(1):1356-1365, 1969.

Huxley A.F., Simmons R. M. "Proposed mechanism of force generation in striated muscle". Nature, 233(5321):533–538, 1971.

Huxley A. "Muscular contraction". J. Physiol, 243 (1): 1-43, 1974.

Huxley A. "Prefatory chapter: Muscular Contraction". Physiol, 50 (1):1-16, 1998.

Juárez F. "Reducción de tiempo en el tratamiento con biorretroalimentación-EMG de la espasticidad en la hemiplejía". Suma Psicológica, 4(2):127-143.

Kahn A., Sandow A. "The potentiation of muscular contraction by the nitrate-ion. Science", (112):647-9, 1950.

Kaneko M. "The relation between force, velocity and mechanical power in human muscle". J. Physical Educ. (14) 143-47, 1970.

Katch F.I., Katch L.V., McArdle D.W. "Exercise physiology: energy, nutrition and human performance. 4ta Ed. Baltimore. 437, 1996.

Keynes D.R., Aidley J.D., Huang L.H.C. "Nerve and muscle". 4ta Ed. Cambridge University Press. 131, 2011.

Kosterina N. "Muscular force production during non-isometric contractions: Towards numerical muscle modeling". Technical reports from royal institute of technology department of mechanics SE-100 44 Stockholm, Sweden, 2009.

Kojima T. "Force-velocity elbow flexors in voluntary isotonic contraction under heavy loads". Int. J. Sports Med, (208):12-13, 1991.

Kosterina N., Westerblad H. "History effect and timing of force production introduces in a skeletal muscle model". Biomech. Model. Mechanobiol, 11(1): 947-957, 2012.

Larios A. "Estructura y función del músculo". Tesis de Maestro en Ciencias Fisiológicas con especialidad en Fisiología. Centro de Investigaciones Biomédicas, Colima, 1998.

Larsson, L. Moss, R.L. "Maximum velocity of shortening in relation to myosin isoform composition in single fibres from human skeletal muscles". J. Physiol, (472): 595-614, 1993.

Lieber L.R., Fridén J. "Functional and clinical significance of skeletal muscle architecture". Muscle Nerve, (23): 1647-1666, 2000.

López C., Fernández A. “Fisiología del ejercicio”. Panamericana. Argentina. 80-130, 2008.

MacIntosh B.R., Holash R.J. “Power output and force-velocity properties of muscle”. Biomechanics and biology of movement. Copyright. USA. 193-200,2000.

McComas A.J. “Skeletal muscle”. USA, 1996.

Nigg M.B., MacIntosh B.R., Mester J. “Biomechanics and biology of movement”. Copyright. USA. 2000.

Niubó M.M., Marañón M., Rodríguez O., Lahera R. “Magnetoterapia para alivio del dolor por artrosis cervical”. Medisan. 14(2):161-168,2010.

Peraza L.A. “Efectos del entrenamiento físico y de la edad sobre la composición de la titina y su posible correlación con la tensión pasiva en el músculo esquelético de rata”. Colima, 2003.

Randall D., Burggren W., French, K. Fisiología animal. 4ta ed.1998.

Ramírez A. “Modelado y simulación del tejido músculo-esquelético, validación experimental con del músculo tibial anterior de rata”. Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón. Universidad de Zaragoza, 2011.

Rios E., Pizarro G. “Voltage sensor of excitation-contraction coupling in skeletal muscle”. Physiol, (71):849–908, 1991.

Ross E.C., Simmons C.A. “Introductory biomechanics from cells to organisms”. Cambridge University Press, 2007.

Sánchez A., Mahout V., Tondu B. "Nonlinear parametric identification of a McKibben artificial pneumatic muscle using flatness property of system".IEEE.70-74,1998.

Sandow A. "Excitation-contraction coupling in muscular response". Bio. Med, (14):176-201, 1952.

Silverthorn D.U. Human physiology. Nueva Jersey: Prentice Hall.1998.

Standring S. "Gray's Anatomy". Churchill Livingstone. 2 edition, 2009.

Straub F.B., Feuer G. Adenosine-triphosphate. The functional group of actin.Biochim.Biophys.180-195.1950.

Toyoshima Y.Y., Kron R.S., McNally E.M., Niebling K.R., Toyoshima C., Spudich., J.E."Myosin subfragment-1 is sufficient to move actin filaments in vitro". Nature, 328(6130):536–539, 1987.

Tikhonov D.N., Zhorov B.S. "Kinked-helices model of the nicotinic acetylcholine of membranes: Molecular dynamics studies of lipid bilayer systems. Biochim Biophys. 235-270.

Tyska M. J., Warshaw D.M. "The myosin power stroke". Cell Motility and the Cytoskeleton, 51(1):1–15, 2002.

Wang K., McCarter R., Wright J., Beverly J., Ramirez-Mitchell R."Regulation of skeletal muscle stiffness and elasticity by titin isoforms: a test of the segmental extension model of resting tension". Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 88(16):7101–7105, 1991.

Wexler A.S., Ding J., Binder-Macleod S.A. "A mathematical model that predicts skeletal muscle force. Biomedical engineering. 44(5):337-348,197.

Williams O. "Huxley's model muscle contraction with compliance". 18-22, 2011.

Wilmore J.H. Costill D.L. "Fisiología del esfuerzo y del deporte". 5ta Ed. Paidotribo. 75-80.2007

Whitby F.G., Phillips G.N. "Crystal structure of tropomyosin at 7 angstroms resolution". Proteins, 38(1):49-59, 2000

Zot A.S., Potter J.D. "Structural aspects of troponin-tropomyosin regulation of skeletal muscle contraction". Annu. Rev. Biophys. Biophys. Chem, (16):535-559, 1987.

10 ANEXOS

10.1 Ecuación de Hill

Es conocida también como la ecuación característica del músculo, y define la energética de la contracción muscular.

$$\text{Energía extra} = P \cdot x + a \cdot x = (P + a) \cdot x \quad (1)$$

$$(P + a) \cdot (v + b) = (P_0 + a) \cdot b \quad (2)$$

Comprende dos estados

- 1.- Los puntos activos están unidos y se desarrolla tensión
- 2.- Los puntos activos se encuentran libres para poder liberar energía química.

Hill postuló que la distribución de esos puntos activos del músculo entre esos dos estados está determinada por la longitud del músculo.

La siguiente ecuación define la relación entre la fuerza y velocidad de tal manera que la fuerza isométrica máxima y la velocidad máxima de acortamiento se identifican como intersecciones de los respectivos ejes.

Las constantes a y b están determinadas por el grado de curvatura que es dado por la proporción $a \cdot P_0^{-1}$, el cual es equivalente a $b \cdot V_0^{-1}$.

Los valores actuales para los parámetros de la fuerza-velocidad (fuerza isométrica, velocidad máxima de acortamiento, y el grado de curvatura) son afectadas por diversas condiciones y circunstancias fisiológicas.

La arquitectura muscular, la longitud muscular, el ángulo de pennación y la configuración anatómica de la articulación pueden afectar la fuerza-velocidad. Otros factores que pueden afectar esa relación incluyen la longitud del sarcómero, la composición del tipo de fibra muscular, nivel de activación y la fatiga muscular.

Hill mediante un factor de proporcionalidad llega a la siguiente ecuación:

$$(P + a) \cdot V = b \cdot (P_0 - P) \quad (3)$$

Posteriormente hace un arreglo algebraico, pasando las constantes del lado derecho, la ecuación se modifica así:

$$(P + a) \cdot (v + b) = b \cdot (P_0 - a) = b \quad (4)$$

$P =$ fuerza

$V =$ velocidad de contracción

$P_0 =$ fuerza máxima isométrica en longitud óptima del músculo

a y $b =$ constantes

Es así como Hill obtuvo la ecuación de la hipérbola.

10.2 Modelo de Wexler et al. (1997)

Presenta tres ecuaciones diferenciales, las dos primeras son para explicar la dinámica del calcio y la tercera para la fuerza.

1.- Ca^{2+} liberación y consumo por el retículo sarcoplásmico

$$J = k \cdot [Ca^{2+}]_{SR} - (k - k_0) \cdot [Ca^{2+}]_{SP} \quad (5)$$

J= flujo

k_0 = tasa de consumo de Ca^{2+} por el retículo sarcoplásmico (SR)

k= permeabilidad.

2.- Ca^{2+} unión y desunión a la troponina



El calcio trascendiendo en el SP y la unión de calcio-troponina.

$$\frac{d[Ca^{2+}]_{SP}}{dt} = 2 \cdot (k_1 \cdot [Ca^{2+}]_{SP}^2 + k_2)[Ta] - 2 \cdot k_1[Ta][Ca^{2+}]_{SP}^2 + k \cdot [Ca^{2+}]_{SR} - (k + k_0)[Ca^{2+}]_{SP} \quad (7)$$

$$\frac{d[Ta]}{dt} = k_1[t_0][Ca^{2+}]_{SP}^2 + k_1[Ca^{2+}]_{SP}^2[Ta] \quad (8)$$

3.- Fuerza mecánica

$$F = b \cdot \left(V - \frac{dx}{dt} \right) \quad (9)$$

b= coeficiente

x= longitud del resorte

V= velocidad contráctil del motor.

El motor indica el componente contráctil o el desplazamiento de la actina y miosina, y se asume que:

$$V = B \cdot [Ta] \left(1 - \frac{F}{F_m}\right) \quad (10)$$

B= constante de proporción

F_m = fuerzadelmotor

La fuerza ejercida por el resorte es dada:

$$F = K \cdot x \quad (11)$$

K= constante del resorte

Diferenciando la ecuación 3 con respecto al tiempo, y usando la 1 para eliminar dx/dt y la 2 para eliminar V, queda:

$$\frac{dF}{dt} = K \cdot B [Ta] \left(1 - \frac{F}{F_m}\right) - \frac{F}{\frac{b}{K}} \quad (12)$$

b/k representa la constante de tiempo sobre la cual la fuerza decae.

Reemplazando KB, con una nueva constante A, queda:

$$\frac{dF}{dt} = A \cdot [Ta] \left(1 - \frac{F}{F_m}\right) - \frac{F}{\tau_1 + \tau_2 \frac{[Ta]}{[T_0]}} \quad (13)$$

10.3 Modelo compartamental

Basado en un modelo matemático para predecir la fuerza del músculo esquelético de ratas durante breves contracciones isométricas tetánicas y subtetánicas.

A partir del modelo se obtuvieron las siguientes ecuaciones:

$$[q_1] = 0.001 \quad (14)$$

$$\frac{dq_2}{dt} = -\{k(3,2) + k(1,2)\}[q_2] + k(2,3)[q_3] + k(2,1)[q_1] + Ex2 \quad (15)$$

$$\frac{dq_3}{dt} = -\{k(3,2)[q_2] - \{k(2,3) + k(4,3)[q_3]\}[q_3] + Ex3 \quad (16)$$

$$\frac{d[q_4]}{dt} = -k(0,4)[q_4] + k(4,3)[q_3] \quad (17)$$

$$k(2,1) = k = \alpha_1 \quad (18)$$

$$k(1,2) = k + k_0 = \beta_1 \quad (19)$$

$$k(2,3) = k_1[T_0][q_2] = \alpha_2 \quad (20)$$

$$k(2,3) = k_1[q_2]^2 + k_2 = \beta_2 \quad (21)$$

$$k(4,3) = A = \alpha_3 \quad (22)$$

$$k(0,4) = \frac{1}{\tau_1 + \tau_2 \frac{q_3}{T_0}} + \frac{A[q_3]}{F_m} = \alpha_4 \quad (23)$$

$$Ex2 = (k_1[q_2] + k_2)[q_3] - k_1[T_0][q_2]^2 \quad (24)$$

$$Ex3 = A[q_3] \quad (25)$$