



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

MODELOS ACOPLADOS DE
CONTRACCIÓN Y EXCITABILIDAD EN
MÚSCULO ESTRIADO

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

Biólogo

PRESENTA:

Carlos Andrés Gil Gómez

DIRECTOR DEL TRABAJO:

Marco Arieli Herrera Valdez



Ciudad de México, Marzo de 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

1. Datos del alumno

Gil
Gómez
Carlos Andrés
5521174208
Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Ciencias
Biología
310050094

2. Datos del tutor

Dr.
Marco Arieli
Herrera
Valdez

3. Datos del sinodal 1

Dra.
María de Lourdes
Segura
Valdez

4. Datos del sinodal 2

Dr.
Pedro Eduardo
Miramontes
Vidal

5. Datos del sinodal 3

Dr.
José Eduardo
Rodríguez
Bustamante

6. Datos del sinodal 4

Dra.
Erin Christy
McKiernan

7 .Datos del trabajo escrito

Modelos acoplados de contracción y excitabilidad en músculo estriado

60 páginas

2019

"And who knows, starting a new journey may not be so hard
or maybe it has already begun."

-Kairi, Kingdom Hearts II

"But this is neither a competition nor a battle for supremacy—not a test of wills,
but a test of heart. Both of you may prevail, or neither."

-Eraqus, Kingdom Hearts: Birth by Sleep

Agradecimientos académicos

No creo poder realizar un agradecimiento académico apropiado sin mencionar la larga lista de profesores que han aportado a mi desarrollo profesional desde las más tempranas etapas del desarrollo. Muchos de ellos tal vez nunca sabrán qué fue de mí, pero todos pusieron, en mayor o menor medida, los tabiques que me solidificaron como profesional.

A mi asesor, Marco Arieli Herrera Valdez, que con su guía logré terminar mi trabajo y a los sinodales María de Lourdes Segura Valdez, Pedro Eduardo Miramontes Vidal, José Eduardo Rodríguez Bustamante y Erin Christy McKiernan, quienes revisaron el trabajo y me dieron comentarios muy oportunos.

En una nota especial, quiero agradecer a la profesora Gertrudis Hortensia González Gómez, quien finalmente no quedó en la lista de sinodales, pero me hizo favor de revisar el trabajo y enviar sus comentarios al respecto.

De igual forma, a Carolina Guadalupe Cruz Núñez, quien también revisó el trabajo y también realizó un documento con comentarios que ayudaron a mejorar este trabajo.

Y finalmente, quisiera agradecer al programa PAPIIT de la universidad por contribuir económicamente al desarrollo de nuestra investigación bajo el código PAPIIT-UNAM IA208618.

Agradecimientos personales

En primer lugar, quisiera agradecer a mi familia, especialmente a mi madre y a mis abuelos, quienes han estado a mi lado de forma incondicional a lo largo de todos estos años y sin quienes no estaría aquí el día de hoy.

A un nivel más personal, quisiera volver a agradecer a Marco Arieli Herrera Valdez, quien me ha apoyado de muchas formas, más allá de este proyecto, que me han permitido mejorar como profesionalista y me han brindado oportunidad de expandir mis horizontes.

A Carolina, que en estos años juntos no ha mostrado más que apoyo y pacencia y es otro elemento fundamental para que yo lograra terminar este trabajo.

Por otro lado, quisiera agradecer a mis amigos, especialmente a Sergio Cruzado, Daniel Hernández, César Corona y Alejandro Guzmán, y como mención especial, Daniel Martínez, que tras todos estos años y la distancia, sabemos que contamos el uno con el otro.

Índice general

Resumen	13
1. Elementos necesarios para la contracción	15
1.1. Alimentación	15
1.1.1. Metabolismo de los carbohidratos	16
1.1.2. Metabolismo de los lípidos	17
1.2. Nucleótidos de adenina	18
1.2.1. AMP, ADP y ATP	18
1.2.2. Metabolismo del ATP	20
1.3. Iones de calcio	22
2. Excitación y contracción muscular	23
2.1. Estructura de los músculos	23
2.1.1. Miosina y actina	25
2.2. Excitación muscular	27
2.2.1. Potencial de membrana	28
2.2.2. Canales transmembranales	30
2.2.3. Calcio como señalizador de la contracción	34
2.2.4. Calcio del retículo sarcoplásmico	36
2.3. Contracción muscular	39
3. Simulaciones computacionales de contracción muscular	43
3.1. Estímulo y contracción	43
3.2. Contracción tetánica	46
3.3. Direcciones futuras	48
3.3.1. Concentración de ATP	50
3.3.2. Generación de fuerza contráctil	51

A. Tablas	53
Parámetros	54
Glosario de abreviaciones	55
Referencias bibliográficas	56

Resumen

La señal de contracción muscular es enviada a través de una motoneurona y es captada en los miocitos. Estas células reciben la señal y activan un potencial de acción asociado a un pulso de calcio que envía la señal última de contracción dentro de los miocitos. Dentro de este proceso se involucra una gran cantidad de elementos, como son el ATP que provee la energía para la contracción, las proteínas actina y miosina dentro del músculo y los iones asociados a los potenciales de acción. En este trabajo se plantea un método para dilucidar el funcionamiento del sistema muscular en tiempo continuo en una manera que difícilmente puede ser lograda de forma experimental. Se utiliza un modelo propuesto por [Muangkram, Noma, y Amano \(2017\)](#) en músculo cardíaco y se incorporan elementos de excitación como los propuestos por [Herrera-Valdez \(2018\)](#) para, aprovechando las similitudes entre distintos tipos de fibras musculares, desarrollar un sistema que permite estudiar la interacción de la miosina, la actina muscular, su relación con la señal de potencial de acción captada por la célula y la señalización de calcio dentro del músculo estriado. Utilizando un método Runge-Kutta de segundo orden, se realizaron simulaciones computacionales que reproducen la dinámica de excitabilidad celular y la respuesta en el tejido muscular a lo largo del tiempo. El sistema desarrollado es un primer acercamiento hacia un sistema acoplado de excitación celular, que involucra los flujos de iones asociados a potenciales de acción en células, y la contracción muscular como resultado directo de la entrada de iones calcio dentro de estos flujos.

Capítulo 1

Elementos necesarios para la contracción

La contracción muscular es un proceso que involucra procesos a una gran variedad de niveles biológicos y procesos temporales. A nivel molecular, se requiere de la producción de energía que es almacenada en forma de moléculas energéticas conocidas como ATP, las cuales son producidas a partir del alimento.

Este primer capítulo tiene por intención el esclarecer la forma en que los alimentos son procesados y transformados para generar las moléculas energéticas necesarias para la contracción.

1.1. Alimentación

La alimentación es un proceso necesario para todos los seres vivos y que se da en función de las necesidades y el medio propio de cada uno. En específico, los animales consumen su alimento de una fuente externa y la procesan para obtener la energía que requieren para mantener su metabolismo. Este tipo de obtención de energía los clasifica como heterótrofos, lo que quiere decir que son especies que no son capaces de sintetizar su propio alimento y los separa del grupo de los organismos autótrofos, seres capaces de producir su propio alimento a partir de la energía de la luz solar o reacciones químicas. Por otro lado, el proceso a través del cual estas biomoléculas se convierten en energía utilizable no resulta trivial y es resultado de una larga serie de pasos, entre los que se involucra su degradación en compuestos más sencillos (catabolismo), su transporte a distintas partes del cuerpo, su acumulación en tejidos de reserva y

la descomposición de dichos tejidos para su aprovechamiento.

Durante el consumo de alimentos, una gran cantidad de materia orgánica entra al cuerpo y es descompuesta en diversas biomoléculas que pueden ser transportadas a lo largo del cuerpo y son propiamente degradadas para aprovechar la mayor cantidad de energía que se les puede extraer. Las biomoléculas aprovechadas durante el proceso de alimentación son los carbohidratos y los lípidos, ambos grupos están presentes en la mayoría de los alimentos y son la principal fuente de energía de los seres vivos.

1.1.1. Metabolismo de los carbohidratos

Los carbohidratos reciben ese nombre por el hecho de estar compuestos de carbono, hidrógeno y otros elementos y son unas de las biomoléculas más frecuentes en nuestra alimentación. Algunos de los compuestos más importantes que pertenecen a este grupo son la sacarosa, la fructosa y la glucosa, éste último resulta especialmente relevante al ser el carbohidrato más abundante en nuestra alimentación.

Las plantas y otros seres autótrofos son los organismos que dan origen a la glucosa encontrada en seres vivos. Durante el proceso de la fotosíntesis producen moléculas de glucosa a partir del carbono ambiental del dióxido de carbono (CO_2). Una vez producida, la glucosa puede ser utilizada directamente o es almacenada en tejidos de reserva como es el caso del almidón (Alberts 2017). Cuando un animal o algún otra especie heterótrofa se alimenta, incorpora los carbohidratos disponibles del alimento a su propio sistema, los asimila y transforma por medio de su propio metabolismo.

La glucosa pasa por varias fases de degradación que extraen la energía contenida en su estructura molecular. Dicha energía es aprovechada para la síntesis de adenosín trifosfato en el organismo (ATP, del cual se discutirá con más detalle en AMP, ADP y ATP), mientras que la glucosa es descompuesta en moléculas más simples, como el CO_2 .

En primer lugar, se realiza la glucólisis (ruptura de glucosa), éste es el proceso por el cual una molécula de glucosa se rompe en dos moléculas de piruvato (Fernie, Carrari, y Sweetlove 2004). Los piruvatos se convierten en acetil coenzima A por medio de un proceso de oxidación (Hall y Guyton, 2011). Este conjunto de reacciones provoca la liberación de dióxido de carbono y cuatro átomos de hidrógeno.

Los piruvatos resultantes de la glucólisis son transportados al interior de las

mitocondrias donde entran al ciclo de Krebs, proceso mediante el cuál se extraen electrones que son posteriormente utilizados para la síntesis de 15 moléculas de ATP en el proceso llamado cadena transportadora de electrones (Fornie y cols. 2004).

1.1.2. Metabolismo de los lípidos

Decimos que un lípido es una molécula con la característica de ser insoluble en el agua, soluble en otros lípidos y algunos solventes orgánicos (Alberts 2017), como es el caso del benceno. Sin embargo, se trata de un grupo con estructuras muy heterogéneas y que se pueden encontrar en diversos estados de la materia. Por ejemplo, si se encuentra en estado sólido, se conoce como cera, mientras que si está en estado líquido es un aceite.

Dada esta diversidad de propiedades, es muy complicado encontrar una definición que abarque toda la gama de compuestos que entra en este conjunto, sin embargo, lo mencionado anteriormente abarca las propiedades generales de este conjunto de moléculas.

Los lípidos que más se aprovechan para nuestro metabolismo (dada su propiedad de ser degradados para obtener energía) son los ácidos grasos. Estos compuestos se caracterizan por tener dos regiones diferenciadas: una larga cadena de hidrocarburos que posee propiedades hidrofóbicas (extremo derecho de Figura 1.1) y un grupo carboxilo (-COOH, extremo izquierdo de Figura 1.1) que puede ser ionizado al encontrarse en una solución acuosa (Alberts 2017). Esta ionización le brinda a la molécula la capacidad de comportarse como un ácido, razón por la cual reciben el nombre de “ácido” graso (Alberts 2017).

Los ácidos grasos son una gran reserva energética, se ha calculado que al degradar estas biomoléculas se puede producir seis veces la cantidad de energía que se obtendría de romper el mismo peso en moléculas de glucosa (Alberts 2017). Dentro de la mitocondria, los ácidos grasos son partidos en moléculas de acetil coenzima A (AcCoA, molécula que ya se presentaron en la sección 1.1.1) en un proceso conocido como oxidación beta de los ácidos grasos, un proceso cíclico en el cual se va degradando la cadena de ácidos grasos (Hall y Guyton 2011).

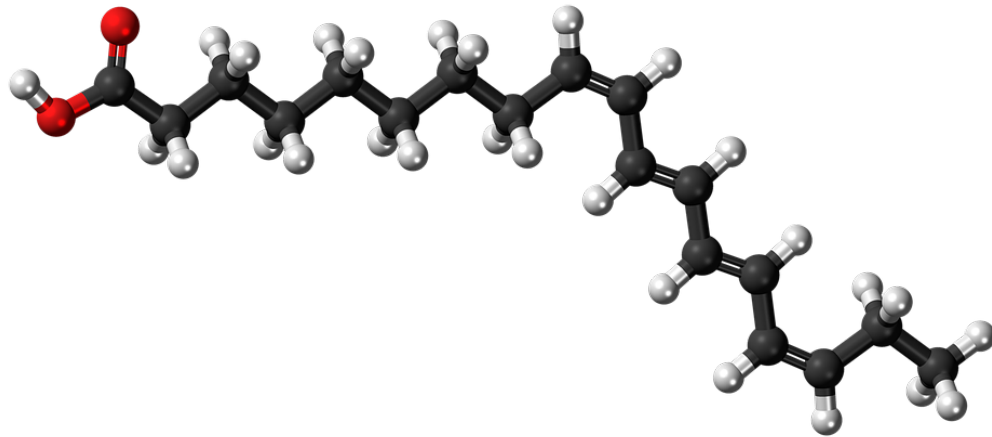


Figura 1.1: Estructura de un ácido graso en las que se ven los principales elementos que la conforman; hidrógeno (blanco), carbono (negro), y oxígeno (rojo). La cadena hidrófoba de carbonos es de longitud variable y determina el tipo de ácido graso. Tomada de [Pixabay](#).

1.2. Nucleótidos de adenina

1.2.1. AMP, ADP y ATP

La adenina, que es ampliamente conocida como una de las bases nitrogenadas de las cuales se compone nuestro ADN Y ARN, tiene una segunda función que consiste en unirse a cadenas de hasta tres fosfatos ([Figura 1.2](#), sección encerrada en un óvalo), la cadena de fosfato contiene una gran cantidad de energía y su ruptura controlada es clave para el correcto funcionamiento del organismo. La única forma en que el organismo es capaz de aprovechar la energía obtenida de nutrientes es después de haberla utilizado para conformar los enlaces de alta energía del ATP ([Figura 1.2](#)). Esta molécula es la principal fuente de energía para la mayoría de los procesos celulares, entre los cuales se incluye la síntesis de ADN y ARN, producción de proteínas, división celular, señalización de la transducción, transporte activo a través de la membrana y, específicamente, para la contracción muscular ([Salin, Auer, Rey, Selman, y Metcalfe 2015](#)). Durante el proceso de hidrólisis del ATP, se rompe la molécula en ADP y un fosfato, proceso durante el cual se libera energía. El ADP producido por este proceso es rápidamente reingresado a la mitocondria, donde vuelve a ser aprovechado para

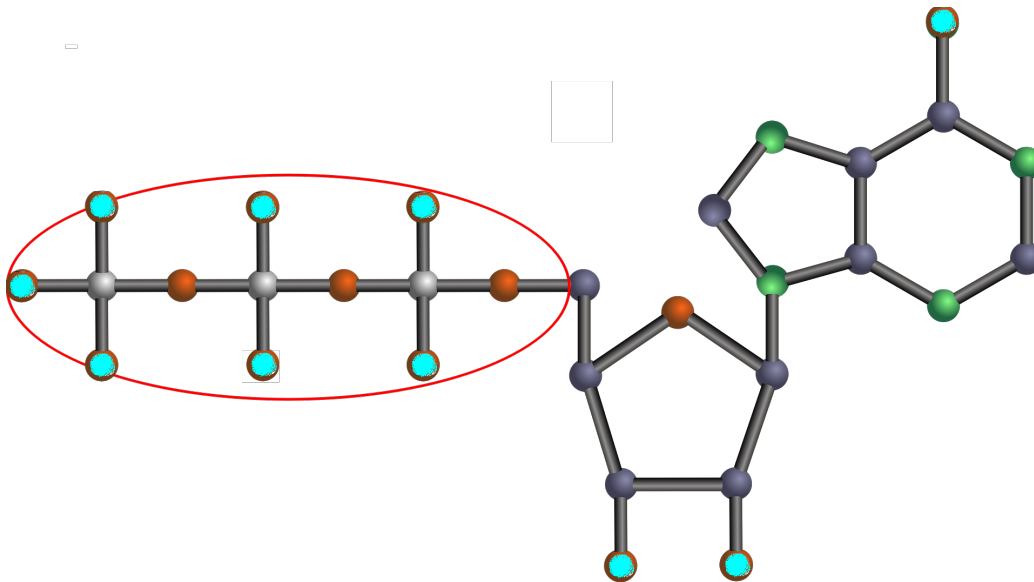


Figura 1.2: Esquema de la estructura del ATP, dentro del círculo rojo se observan los tres grupos fosfato con sus respectivos fósforos en gris. También se incluyen oxígenos en rojo, hidrógeno en azul, carbono en negro, y nitrógeno en verde. Editado de imagen de archivo [Pixabay](#).

producir nuevas moléculas de ATP ([Alberts 2017](#)).

Conforme el ATP se va sintetizando a partir de reacciones que ocupan la energía contenida en las moléculas de ácidos grasos y carbohidratos, el ATP es expulsado hacia el citoplasma, este rápido recambio entre ATP y ADP, cada uno a una tasa distinta, induce que la concentración de ATP y la de ADP permanezcan casi constante la mayor parte del tiempo ([Alberts 2017](#)).

De igual forma, en situaciones en las que se tiene un alto consumo energético (por ejemplo, durante ejercicio intenso), se ha observado que dos moléculas de ADP pueden interactuar entre sí, tal que una le cede un fosfato a la otra, lo que resulta en un nuevo ATP y una molécula de adenosín monofosfato (AMP) como producto secundario ([Hellsten-Westing, Norman, Balsom, y Sjodin 1993](#)). A partir de este proceso, el cociente de concentraciones $[ATP]/[ADP]$ puede mantenerse en valores más o menos constantes aún en circunstancias de alto consumo de ATP; sin embargo, este AMP es rápidamente procesado por la AMP deaminasa, que lo convierte en inosin monofosfato ([Hellsten-Westing y cols. 1993](#)).

En específico, resulta relevante conocer la concentración relativa extramitocondrial, dado que es la que interfiere directamente en funciones celulares como

la contracción. Algunas mediciones de este índice en diferentes tipos celulares incluyen a [Elbers, Heldt, Schmucker, Soboll, y Wiese \(1974\)](#), cuyas mediciones arrojaron cocientes de ATP/ADP entre 5.66 y 7.24, con una cantidad total de nucleótidos de adenina menor a 23.3 nmol/mg. El trabajo de [Beis y Newsholme \(1975\)](#) contiene una gráfica en la que se muestra que los niveles de ATP y ADP pueden variar significativamente aún dentro de la misma especie dependiendo del sistema que se estudie.

Se puede afirmar que el 90 % del ATP presente en nuestro organismo es producido dentro de las mitocondrias y, de éste, la mayoría es producido por medio de la fosforilación oxidativa, proceso en el cual los cofactores producidos durante el ciclo de Krebs (NADH y FADH) ceden protones que son utilizados para inducir un gradiente de concentración en el espacio entre las membranas de la mitocondria. La membrana interna, que es impermeable a los protones, sólo permite su paso por medio de las proteínas especializadas, como la ATPsintasa que tiene la función de producir aún más moléculas de ATP. ([Salin y cols. 2015](#), [Nelson, Lehninger, y Cox 2008](#))

1.2.2. Metabolismo del ATP

Durante la cadena transportadora de electrones, la energía obtenida ayuda a inducir un gradiente en la concentración de protones H^+ entre las membranas mitocondriales. Este gradiente, y el potencial que induce al ser partículas cargadas, es aprovechado por la proteína ATP sintasa para sintetizar ATP a partir de ADP y un fosfato ([Alberts 2017](#)).

En general, la concentración normal de ATP es de alrededor de 10 mM en células nerviosas ([Sperlágh y Vizi 1996](#)), sin embargo, los datos de [Beis y Newsholme \(1975\)](#) parecen sugerir que la concentración muscular se encuentra entre 2 y 3 veces la concentración de células nerviosas.

Una cuantificación directa de su dinámica a lo largo del tiempo es complicada de realizar. Por ello algunos autores han realizado aproximaciones a partir de mediciones indirectas como pueden ser la tasa de consumo de oxígeno, dado que el oxígeno es un elemento importante en los procesos de respiración aeróbica, que produce gran parte de la energía que aprovechamos, sin embargo, esta técnica es discutida por [Salin y cols. \(2015\)](#).

[Salin y cols. \(2015\)](#) sugieren que medir el consumo de oxígeno no resulta ser una forma adecuada de estimar la producción de ATP. Esta circunstancia, sugiere [Salin y cols. \(2015\)](#), se debe a que la tasa de producción de ATP con

respecto a un cierto volumen de oxígeno puede variar de individuo a individuo y dependiendo de las condiciones en las que se encuentre.

Sin embargo, se puede plantear que, aunque la reacción química que utiliza oxígeno para producir ATP siempre es la misma, no es la única reacción que utiliza oxígeno en el organismo, provocando que la medición sea inexacta.

Para los modelos presentes, se considera el ATP dentro de la célula como constante, sin embargo, se tiene la intención de expandir este punto para trabajos posteriores, siendo que se tienen registros de variación en los niveles de ATP y de su relación con la concentración de ADP (Heldt, Klingenberg, y Milovancev 1972).

El modelo que se desea desarrollar debe de representar los procesos de excitación celular, la respuesta del cambio en la concentración de calcio y el efecto que tiene sobre la contracción muscular. Dado que la presencia de ATP puede ser un factor limitante, especialmente en el último elemento listado, sería bueno realizar un bosquejo de lo que puede ser un modelo del cambio en las concentraciones de estas moléculas. Una propuesta para realzar este tipo de análisis es el modelo propuesto por Heldt y cols. (1972), el cual expresa el cociente de ATP/ADP como una función de la velocidad a la que se sintetiza el ATP en un momento dado (v_{ATP}) como sigue:

$$\frac{v_{ATP}}{V_{ATP}} = \frac{1}{\frac{ATP}{ADP} \frac{1}{Q} + 1} \quad (1.1)$$

tal que V_{ATP} es una constante que representa la tasa de producción máxima de ATP y el parámetro Q corresponde a la proporción de nuestro coeficiente de interés en el ambiente extramitocondrial e intramitocondrial. Heldt y cols. (1972) mencionan que, dado que el índice es mayor en el medio extramitocondrial, Q se mantiene arriba de uno y, en mediciones preliminares, parece estar arriba de cinco.

Los niveles en que varía la concentración de ATP y ADP son explorados en el artículo de Wackerhage y cols. (1998). Estas exploraciones sugieren que, durante un periodo de ejercicio, los niveles de ADP pasan de alrededor de $9 \mu\text{M}$ a más de $100 \mu\text{M}$. El cambio tan radical reportado en estos experimentos pareciera sugerir que la concentración de ATP resulta un factor relevante al estudiar la dinámica de la contracción muscular.

Algunos autores, como Pearson, Wattis, King, MacDonald, y Mazzatti (2016), ya han trabajado la posibilidad de explorar las concentraciones de estas moléculas a partir de modelos matemáticos. Estudiar la variación a lo largo del tiempo del

ATP en tejido muscular es una de las posibles extensiones del modelo que se presenta en este trabajo.

1.3. Iones de calcio

El calcio es un elemento fundamental para hablar de la contracción muscular, esto se demostró con el trabajo de [Ashley y Ridgway \(1970\)](#), en el cual se incorporó proteínas fosforescentes de medusa sensibles al calcio (aequorina) en músculos de percebes. Al estimular los músculos para que se contrajeran, los músculos empezaban a brillar, lo cual indicaba un incremento de la concentración de calcio en el sarcoplasma ([Medler y Mykles, 2015](#)).

En la actualidad sabemos que el calcio representa un elemento clave dentro de los procesos de excitación y contracción, propiedad que será explorada con más detalle en las subsecciones [2.2.3](#) y [2.2.4](#).

En términos generales, podemos decir que este incremento en la concentración de calcio se une a una proteína llamada troponina y, a partir de esta unión, el efecto inhibitorio de la troponina sobre la interacción de la miosina y la actina desaparece, causando la contracción muscular.

Dado que el objetivo general de este trabajo es desarrollar un sistema que incorpore la excitación celular y la contracción de las fibras musculares, los iones calcio resultan fundamentales en este proceso, dado que el incremento de estos iones en el medio intracelular (junto con las bombas y canales que lo median) es el punto clave de unión entre los dos procesos.

Capítulo 2

Excitación y contracción muscular

2.1. Estructura de los músculos

Se reconocen tres tipos de músculo, el músculo cardiaco (correspondiente al corazón), el músculo liso (presente en el sistema digestivo, circulatorio y el útero) y el músculo estriado, que son los responsables de los movimientos voluntarios (Alberts 2017). El músculo estriado representa el enfoque principal en este trabajo. Si bien gran parte de las características generales de contracción son muy similares, los tres tipos de fibras musculares presentan diferencias en características como la forma en que son controladas y su contenido protéico (Murakami y Uchida 1985), el tipo de hormonas que estimulan o retrasan su contracción y la concentración de distintos tipos de canales en su membrana.

La unidad funcional de contracción es conocida como "unidad motora" y se compone de una motoneurona y el conjunto de fibras musculares que son controladas por la primera (Farina, Negro, Muceli, y Enoka, 2016). La arquitectura general dentro del tejido de las fibras musculares produce una imagen al microscopio de bandas intercaladas. Con microscopía electrónica de transmisión, las bandas A se ven oscuras y las bandas I, con apariencia más clara (Figura 2.1a). En cada banda I se encuentra una pequeña franja oscura conocida como línea Z. La subunidad estructural y funcional de las fibras musculares es conocida como miofibrilla (Alberts, 2017). Dentro de la miofibrilla, la unidad de contracción es el sarcómero que se ubica entre dos líneas Z (Keynes, Aidley, y Huang, 2001).

Si bien la causa de este patrón estriado permaneció en misterio por largo tiempo, desde los años cincuenta fue posible utilizar la microscopía electrónica para determinar qué es lo que proporciona esta apariencia tan específica.

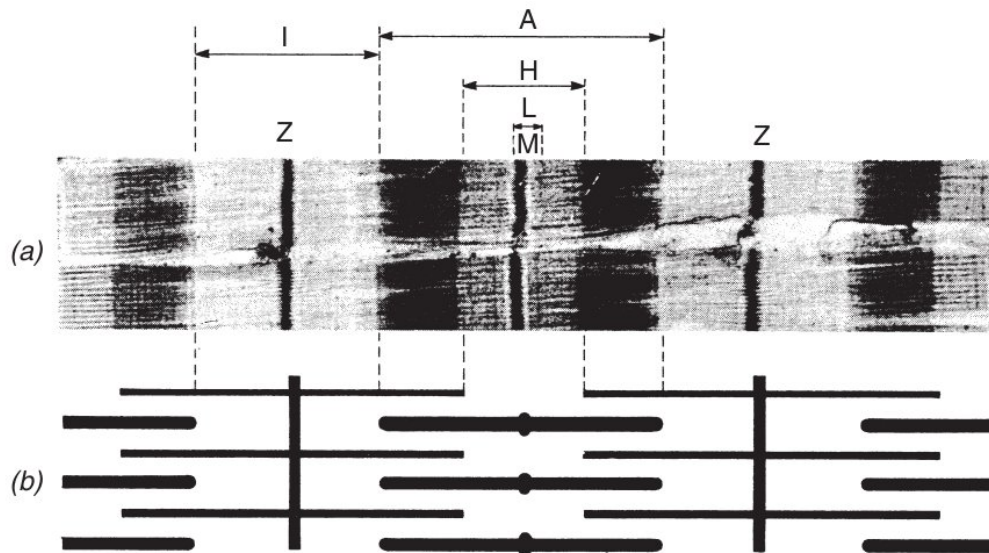


Figura 2.1: Anatomía de un sarcómero. (a) Bandas en una fibra muscular de acuerdo a su apariencia en microscopía electrónica y (b) diagrama de las proteínas que se encuentran en cada banda del tejido muscular, con filamentos gruesos y delgados intercalados entre sí. Tomado de [Keynes y cols. \(2001\)](#).

Se determinó que las fibras musculares se componen de dos tipos distintos de filamentos, los gruesos de 11 nm de diámetro y los delgados de 5 nm de diámetro ([Figura 2.1b](#)), cada uno con sus propios compuestos protéicos ([Keynes y cols. 2001](#)).

Los principales proteínas presentes en las fibras musculares son la miosina y la actina. En específico, se ha observado que si se adiciona una solución que disuelva miosina, las bandas A desaparecen mientras que, cuando se disuelve la actina, las bandas I son las que desaparecen. Ésta observación demostró que los filamentos gruesos se componen principalmente de miosina y los delgados tienen una alta composición de actina, si bien cabe aclarar que no son las únicas, dado también se encuentran proteínas como la tropomiosina y la troponina ([Keynes y cols. 2001](#)).

Las células que componen las fibras musculares son en realidad sincitios multinucleadas de forma alargada y una longitud de alrededor de 30 a 50 μm ([Sato y cols. 1984](#)), con un arreglo particular en la estructura de su citoesqueleto, cuya función es permitir la contracción ([Alberts 2017](#)).

Tradicionalmente, los organismos modelo para el estudio de músculos son las ranas y los conejos, tanto por su facilidad de obtención como por la sencillez con la que se les pueden extraer sus fibras musculares (Batters, Veigel, Homsher, y Sellers 2014). Los resultados obtenidos en estudios realizados con otros organismos, como el realizado por Pringle (1967) muestran que la estructura celular de la fibra muscular está generalizada y, al parecer, indican que el funcionamiento de los músculos difiere poco evolutivamente a nivel bioquímico y las diferencias en la forma en que funcionan parecen responder más a la función que cumplen dentro del organismo que a la especie.

2.1.1. Miosina y actina

La miosina es una molécula de alrededor de 470 kDa y se compone de seis cadenas polipeptídicas. Tiene la importante propiedad de ser una ATPasa, lo que quiere decir que puede descomponer una molécula de ATP en ADP y una molécula de fosfato, proceso que libera la energía contenida en sus enlaces de alta energía (Keynes y cols. 2001). La molécula de miosina se compone de dos secciones que reciben el nombre de meromiosina ligera y meromiosina pesada. A su vez, la meromiosina pesada se compone de los dos subfragmentos globulares llamados S1 y un dominio largo conocida como S2. El dominio S1 tiene propiedades de ATPasa. Se ha observado que la meromiosina ligera tiende a agregarse en condiciones apropiadas, una propiedad que no comparte la meromiosina pesada (Keynes y cols. 2001).

La forma en la que se entiende la contracción muscular en la actualidad es conocido como el modelo de filamentos deslizantes, el cual sugiere que, conforme se van descomponiendo moléculas de ATP, se da un cambio conformacional en la sección S1 (Figura 2.2) de la miosina. Este cambio jala el enlace de la región S1 con el resto de la miosina y provoca un movimiento de alrededor de 10 nm. Este proceso de contracción puede repetirse de forma cíclica, lo que induce la contracción total de la fibra (Keynes y cols. 2001).

A partir de imágenes de microscopía eléctrica de transmisión, se ha observado que las moléculas de miosina tienen proyecciones en sus extremos distales; la sección media, que carece de estas proyecciones, conforma la zona L en la Figura 2.1. La sugerencia de Huxley y Hanson (1943) consiste en que, al momento de conformar los filamentos, las moléculas de miosina entrelazan sus "colas", lo cual deja los extremos S1 en los extremos y conforma la estructura típica de la miosina (como se esquematiza en la figura Figura 2.2) (Keynes y cols.

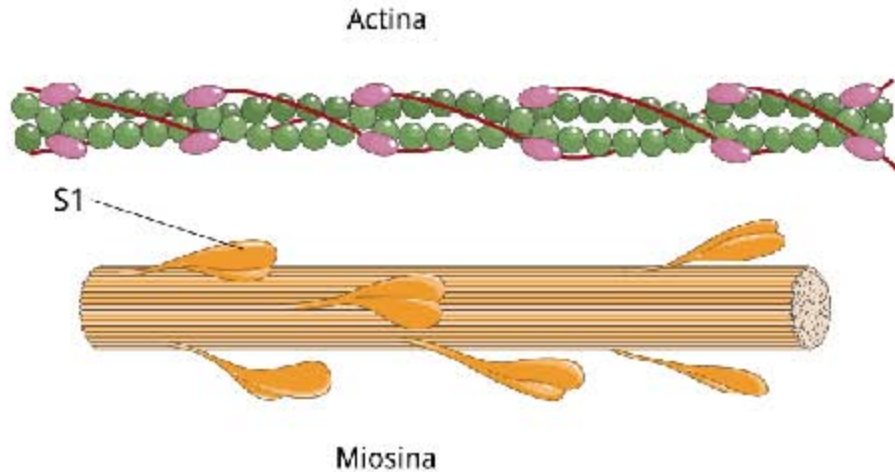


Figura 2.2: Representación de la miosina (abajo) y la actina (arriba). La asociación y discociación, en conjunto con cambios conformacionales de la miosina, dan origen a la contracción muscular. Construido a partir de imágenes de [smart](#), [servier medical art](#).

2001).

Por otro lado, la actina suele encontrarse en dos formas distintas, G- actina y F- actina, nombres que significan actina globular y fibrosa, respectivamente. Ningún estado de la actina posee propiedades de ATPasa, dentro del complejo actina-miosina, esta labor es exclusiva de la miosina (Keynes y cols. 2001). Al momento de adicionar ambos tipos de moléculas, se forma el compuesto de actomiosina (Figura 2.2) el cual, en estado natural, requiere de la presencia de iones de Ca^{2+} para inhibir la acción de la troponina, la cual evita la interacción entre la miosina y la actina, proceso durante el cual se da la ruptura de ATP por acción del dominio S1 de la miosina (Keynes y cols. 2001).

A partir de esto, se ha observado que en condiciones de reposo los miocitos contienen altas concentraciones de ATP, pero muy bajas concentraciones de Ca^{2+} . Esta característica se invierte cuando se recibe una señal de contracción, momento en que los niveles de calcio intracelular se incrementan y la concentración de ATP intracelular se reduce (Keynes y cols. 2001). Las propiedades del Ca^{2+} en este proceso se discutirán con mayor detalle en la sección 2.2.3.

2.2. Excitación muscular

La contracción de las fibras musculares empieza como un impulso del sistema nervioso, el cual se conecta al músculo por medio de fibras sensoriales y motoras. Al complejo compuesto por una motoneurona (neuronas especializadas en enviar señales destinadas a generar movimiento) y las fibras musculares que controla se les conoce como “unidad motora” (Keynes y cols. 2001, Burke, Rudomin, y Zajac III 1976). Las unidades motoras pueden ser consideradas como los elementos indivisibles de la contracción muscular (Burke y cols. 1976). Esto se debe a que las fibras musculares que pertenecen a una misma unidad motora son capaces de contraerse en respuesta a una misma señal nerviosa, sin embargo, es posible encontrar fibras que pertenecen a dos o más unidades motoras. Esta característica puede ocasionar que su contracción pueda ocurrir a destiempo con respecto con otras fibras de la misma unidad (Keynes y cols. 2001).

La señal enviada por una motoneurona viaja a través de una ramificación, conocida como axón, hasta la unión neuromuscular, lugar en el cual se da una liberación de transmisores que inducen la despolarización post-sináptica. Este cambio en el potencial membranal activa canales que inducen la contracción de las fibras asociadas (Keynes y cols. 2001).

Si bien las propiedades de excitación en tejido muscular esquelético y nerviosas son muy similares, es importante notar diferencias que brindan propiedades únicas a los sistemas formados por dichos músculos (Keynes y cols. 2001). Una diferencia entre los músculos estriados y cardiacos es que el primero tiene una mayor conducción al cloro lo cual puede alterar las concentraciones de los iones en el interior y el exterior de la célula. Esto resulta especialmente relevante porque no se tienen registros de un transporte activo de cloro, por lo que se sugiere que sus concentraciones son puramente manipuladas por flujo pasivo (Keynes y cols. 2001).

Otra diferencia radica en que, para el caso de músculo estriado, los sensores de voltaje DHPR sólo permiten un flujo muy pequeño y lento de calcio. Para compensar por esta situación, se tienen reservorios intracelulares de calcio que lo liberan durante un proceso conocido como “liberación de calcio inducida por calcio”, el cual será revisado más a fondo en sección 2.2.4, por lo cual, incluso, es posible que se de una señal de contracción en músculo estriado sin la presencia de un flujo externo de calcio en vertebrados adultos (Lamb 2000).

Por otro lado, se ha determinado la presencia de canales de calcio en la membrana de los miocitos, los cuales permiten la formación de corrientes asociadas al incremento de calcio intracelular durante la excitación celular. De hecho,

se ha asociado fallos en la permeabilidad del calcio en músculos con cambios patológicos de algunos padecimientos (Keynes y cols. 2001).

2.2.1. Potencial de membrana

La membrana celular es la estructura que separa el medio interno de la célula del exterior. Se compone de una "bicapa lipídica" lo que quiere decir que son dos capas de lípidos (Hulbert, Pamplona, Buffenstein, y Buttemer 2007). Cada una posee un lado con propiedades hidrofílicas orientado hacia los compartimientos intra y extracelular, y otro con propiedades hidrofóbicas orientado hacia el interior de la membrana. Dado que las células suelen encontrarse en solución acuosa, las mismas propiedades químicas de los lípidos que las componen provocan que se tome una configuración muy específica en la cual la parte hidrofóbica queda atrapada entre las dos regiones hidrofílicas, tal como se representa en la [Figura 2.3](#).

Dada esta configuración, el medio acuoso en el que se encuentra suspendida la célula queda separado en dos regiones principales, el medio intracelular y el medio extracelular. Solamente moléculas con propiedades muy específicas son capaces de pasar de un medio a otro. Por ejemplo, se puede suponer una cierta permeabilidad basal a los iones presentes en el medio. Cada uno de estos iones tiene una carga eléctrica característica, entonces, hay dos fuerzas que están modificando la proporción de iones en el interior y exterior de la célula, la difusión y la deriva eléctrica. Las dos fuerzas funcionan de forma simultánea y, en algunos casos en sentidos opuestos. Es decir, mientras que la difusión provoca que vaya en una dirección, se presentan casos en los que la repulsión de las cargas produce un flujo en la dirección opuesta. Dado que el sistema completo no consiste de un sólo ión, sino de una gran interacción de varios iones y todos ellos afectan el movimiento iónico inducido por ambos tipos de fuerzas y cada uno tiene su punto de equilibrio específico (Alberts, 2017). Se ha observado que un incremento en la permeabilidad, el cual induce un mayor flujo de ese ión a través de la membrana de acuerdo a su potencial eléctrico, produce que el potencial de membrana se aproxime al potencial de Nernst de ese ión. Sin embargo, estas permeabilidades pueden cambiar a lo largo del tiempo por medio de la apertura de rutas de intercambio entre los medios intracelular y extracelular. Las características de estas rutas se discutirán en la sección [2.2.2](#).

La diferencia en la concentración de iones en ambos extremos de la membrana produce una diferencia de cargas entre el interior y exterior, lo que induce

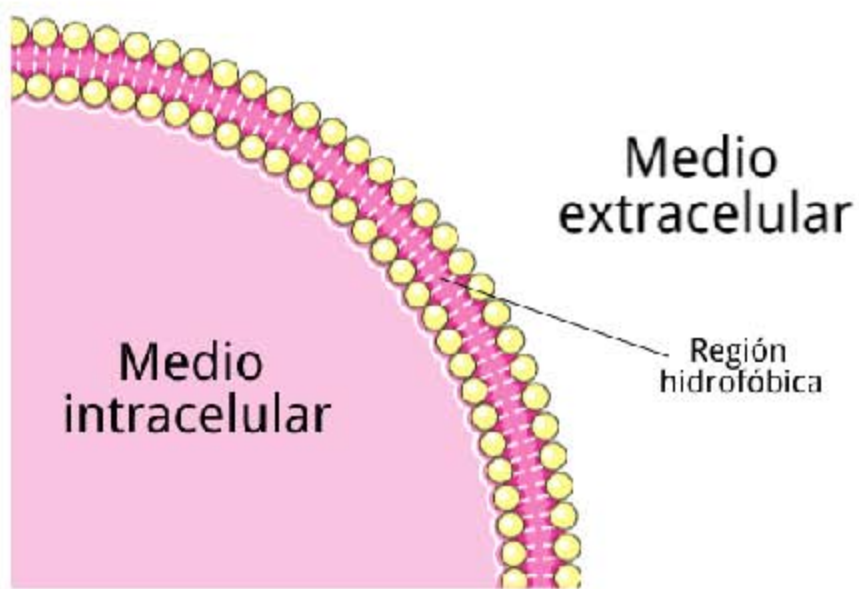


Figura 2.3: Esquema de la configuración de los lípidos en la membrana lipídica, la región hidrofílica (amarillo) apunta hacia el exterior de la membrana, tanto en el interior como en el exterior de la célula, mientras que la parte hidrofóbica queda aprisionada entre ambas capas hidrofílicas. Tomada de [smart, servier medical art](#)

una diferencia de potencial a través de la membrana, conocida como potencial de membrana, y es la razón que algunos autores, como [Hodgkin y Huxley \(1952\)](#), sugirieran que posee propiedades análogas a un capacitor.

Usando una versión modificada de la ecuación de Boltzmann,

$$\frac{c_2}{c_1} = \exp\left(-\frac{U_2 - U_1}{RT}\right),$$

es posible identificar la concentración de un ión específico en dos medios separados por una barrera semipermeable.

De dicha fórmula, si aplicamos logaritmo y redistribuimos los valores, resulta la más conocida ecuación de Nernst

$$z_S F(E_1 - E_2) = U_2 - U_1 = RT \ln\left(\frac{c_2}{c_1}\right), \quad (2.1)$$

tal que c_1 y c_2 representan concentraciones dentro y fuera de la célula, $U_2 - U_1$ indica la diferencia energética molar entre fases interna y externa y $E_1 - E_2$ la diferencia de cargas ([Hille y cols. 2001](#)). La ecuación (2.1) representa la solución a la ecuación de Nernst-Planck para flujo igual a cero.

Una versión más general, que muestra el potencial de equilibrio para varios iones fue desarrollada por [Goldman \(1943\)](#), la cual es más conocida tal como se muestra en el trabajo de [Scherer y Fischer \(2017\)](#)

$$v_m = \frac{D_{Na}[Na]_e + D_K[K]_e + D_{Cl}[Cl]_i}{D_{Na}[Na]_i + D_K[K]_i + D_{Cl}[Cl]_e} \quad (2.2)$$

Esta ecuación expresa el potencial estable de membrana inducido por las concentraciones de los iones ($[x]_y$ siendo la concentración del ión del tipo x en el compartimiento y) y la permeabilidad de membrana (D_x siendo la permeabilidad de membrana al ión x) para algunos de los principales iones dentro del potencial de acción. Para nuestros modelos, resulta relevante también considerar la corriente de calcio por motivos que serán discutidos con más detalle en la sección sobre calcio como señalizador de la contracción (sección 2.2.3).

Una forma de alterar el voltaje estable de membrana, de acuerdo a la [Ecuación 2.2](#), sería alterar la permeabilidad de membrana para iones específicos, es decir, reducir la resistencia de la membrana al flujo de iones a través de ella.

2.2.2. Canales transmembranales

Los canales transmembranales se componen de proteínas especializadas que permiten el paso de iones específicos a través de la membrana. Funcionan

como “puertas” que, dadas sus propiedades eléctricas y el tamaño de los iones, sólo permiten el paso de un ión específico a través de la membrana.

Una de las primeras hipótesis respecto al funcionamiento de los canales iónicos fue realizada por **Hodgkin y Huxley (1952)**, quienes fueron capaces de predecir una buena parte del funcionamiento de los canales de sodio y potasio a partir de ecuaciones diferenciales que describían el flujo de iones.

Hodgkin y Katz (1949) propusieron la posibilidad de que, durante la excitación celular, podía presentarse un incremento en la permeabilidad de la membrana a iones de sodio de forma rápida y altamente específica. Este cambio en la permeabilidad al sodio, de acuerdo con las propiedades de potencial descritas ([Ecuación 2.2](#)), provoca que el voltaje en membrana se aproxime al valor de la ecuación de Nernst para el sodio, el cual tiene un voltaje positivo (**Keynes y cols. 2001**).

En términos generales, se puede decir que los eventos que ocurren durante un potencial de acción siguen este orden:

- Se presenta una señal producto de un estímulo.
- Se induce una despolarización de la membrana.
- La probabilidad de apertura de los canales de sodio dependientes de voltaje se incrementa.
- La permeabilidad de membrana a los iones sodio se ve incrementada.
- Se presenta un flujo de iones al interior de la célula de forma pasiva (línea amarilla en la figura [2.4](#)).
- El potencial de membrana se comienza a aproximar al nivel estable de sodio (alrededor de 60 mV, línea negra en la figura [2.4](#)).
- Al alcanzar ciertos valores de voltaje, se empiezan a activar los canales de potasio dependientes de voltaje.
- Los iones potasio fluyen al exterior de la célula.
- Los canales de sodio empiezan a inactivarse.
- Los cambios en los estados de los canales induce que la permeabilidad al potasio sea mucho mayor que al sodio.

- El cambio en la permeabilidad ocasiona que el potencial de membrana se acerque al potencial de membrana del potasio (alrededor de -95 mV) permitiendo que el potencial de membrana alcance su estado estable.

Para más detalles sobre este proceso, se recomienda consultar el artículo de [Hasenstaub, Otte, Callaway, y Sejnowski \(2010\)](#).

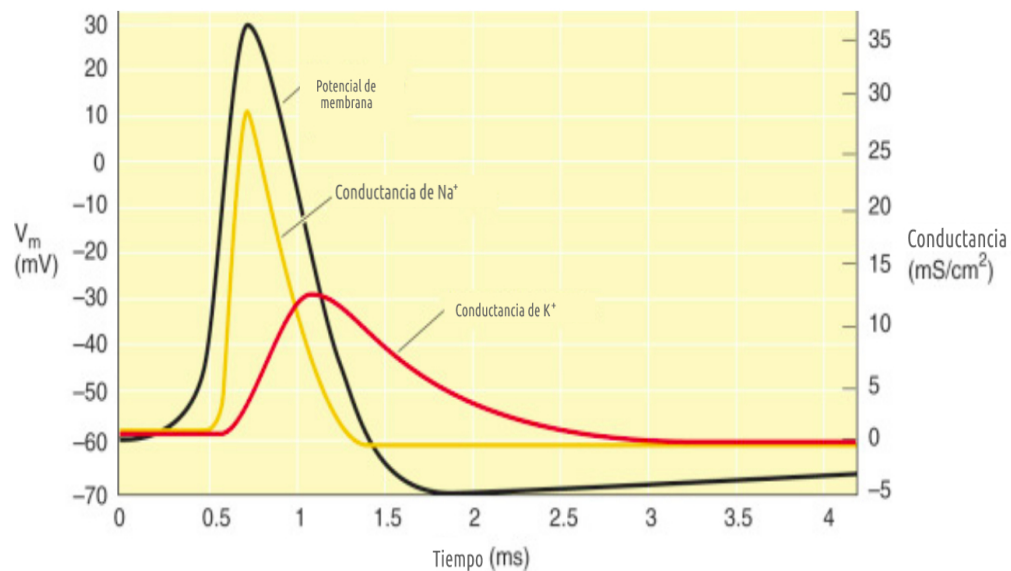


Figura 2.4: Gráfica que permite comparar las corrientes de sodio (amarillo) y potasio (rojo) con respecto al potencial de acción generado por las mismas corrientes. Imagen traducida de [Boron y Boulpaep \(2012\)](#).

Como se puede apreciar, todo este proceso se realiza a partir de la energía potencial disponible en la células y se mantiene por medio de la membrana que tiene una propiedad de separación de cargas parecida a las de un capacitor ([Hodgkin y Huxley 1952](#)). Para reestablecer esta energía potencial, es útil (más no necesaria) la participación de la bomba de sodio-potasio, la cual utiliza la energía contenida en una molécula de ATP para transportar dos iones de potasio al interior de la célula, mientras que saca tres iones de sodio, reestableciendo las concentraciones basales ([Hasenstaub y cols. 2010](#)).

Para expresar el cambio dinámico en el potencial de membrana, se puede partir de tres supuestos:

1. La concentración de los iones en ambos extremos de la membrana y en la membrana permanece constante.
2. Hay conservación de cargas, es decir, la suma de sus derivadas es cero.
3. El movimiento de cargas alrededor de la membrana (con unidades de corriente) es una función derivable del voltaje.

A partir del [Elemento 1](#), tomando Q_A y Q_M como las cargas alrededor de la membrana y en la membrana respectivamente, se obtiene

$$Q_A + Q_M = k, \quad (2.3)$$

con k constante.

Si se deriva con respecto al tiempo la ecuación anterior, se obtiene una ecuación diferencial para el potencial de membrana. Explícitamente,

$$0 = \partial_t k = \partial_t Q_A + \partial_t Q_M \quad (2.4)$$

$$= \partial_t f(v) + \partial_t Q_M \quad (2.5)$$

$$= \partial_t v \partial_v f + I_m \quad (2.6)$$

Por lo tanto,

$$\partial_t v = -\frac{I_m}{\partial_v f}, \quad (2.7)$$

tal que I_m representa la corriente transmembranal, es decir, la carga de los iones en movimiento a través de la membrana ([Herrera-Valdez 2018](#)). El término $\partial_v f$ es usualmente supuesto como constante, se conoce comúnmente como capacitancia de membrana (C_m). Es importante notar entonces que la capacitancia de membrana de los libros de texto es la tasa de cambio de la carga alrededor de la membrana con respecto al potencial transmembranal.

Se puede desarrollar entonces que el voltaje de membrana es una función de las corrientes, si tomamos J_x como la corriente del ión x , normalizada con respecto a $\partial_v f$ (en Volts/segundo o en Amperes/Faradios) y agregamos un forzamiento J_S , de lo que se obtiene

$$\partial_t v = -J_{Na}(v, w) - J_K(v, w) - J_{Ca}(v, w, c) - J_{NaK}(v) - J_S, \quad (2.8)$$

$$\partial_t w = r_w(v)w(w_\infty(v) - w), \quad (2.9)$$

$$\partial_t c = \frac{c_\infty - c}{\tau_c} - h J_{Ca}(v, w, c), \quad (2.10)$$

tal que c representa la concentración intracelular de calcio, con tendencia hacia un estado estable c_∞ , v representa el potencial de membrana y w es la proporción de canales de potasio abiertos los cuales, dada la dinámica de apertura y cierre de canales, si esta es normalizada entre 0 y 1, considerando que la activación de los canales de potasio sucede de forma simultanea a la inactivación de los canales de sodio, podemos pensar que la proporción de canales de sodio abiertos es $1 - w$. Otros parámetros asociados son explicados en el apéndice A. Por causa de la naturaleza del modelo, es posible separar las corrientes presentes en la Ecuación 2.8 para apreciar el efecto de cada uno de los iones en el cambio de potencial de membrana durante cada uno de los potenciales de acción, dicha propiedad es importante para el desarrollo en el siguiente capítulo. Las funciones auxiliares para describir el cambio en w se definen

$$E_x(v) = \exp\left(g_x \frac{v - v_x}{v_T}\right), \quad (2.11)$$

$$F_x(v) = \frac{E_x(v)}{E_x(v) + 1}, \quad (2.12)$$

$$r_w = a_w(E_w(v)^{b_w} + E_w(v)^{b_w-1}), \quad (2.13)$$

$$T_w = \frac{A_x}{r_w} = \frac{a_x}{C_m}. \quad (2.14)$$

Este sistema no solamente realiza potenciales de acción (Figura 2.5 A), sino que, además, puede separar los flujos de cada ión involucrado (Figura 2.5 B).

2.2.3. Calcio como señalizador de la contracción

Durante el periodo de excitación por la entrada de sodio a la célula, además de que se activen los canales de potasio, también se activan los canales de calcio de tipo L, que permiten la entrada de Ca^{2+} a la célula (Kuo y Ehrlich 2015). En condiciones normales, el calcio se encuentra en una concentración extracelular de 2-4 mM, mientras que la concentración intracelular ronda los 100 nM, por lo que el calcio es capaz de entrar a la célula de forma pasiva cuando se abren los canales apropiados (Kuo y Ehrlich 2015).

Uno de los primeros intentos de entender cómo es que el calcio modula la contracción fueron realizados por Ebashi (1963). Su estudio determinó que podría existir un tercer elemento del mecanismo de regulación de la actina-miosina, la troponina, que actuaba como un receptor de calcio y era el regulador directo de la interacción entre los otros dos elementos de la contracción. Trabajos posteriores

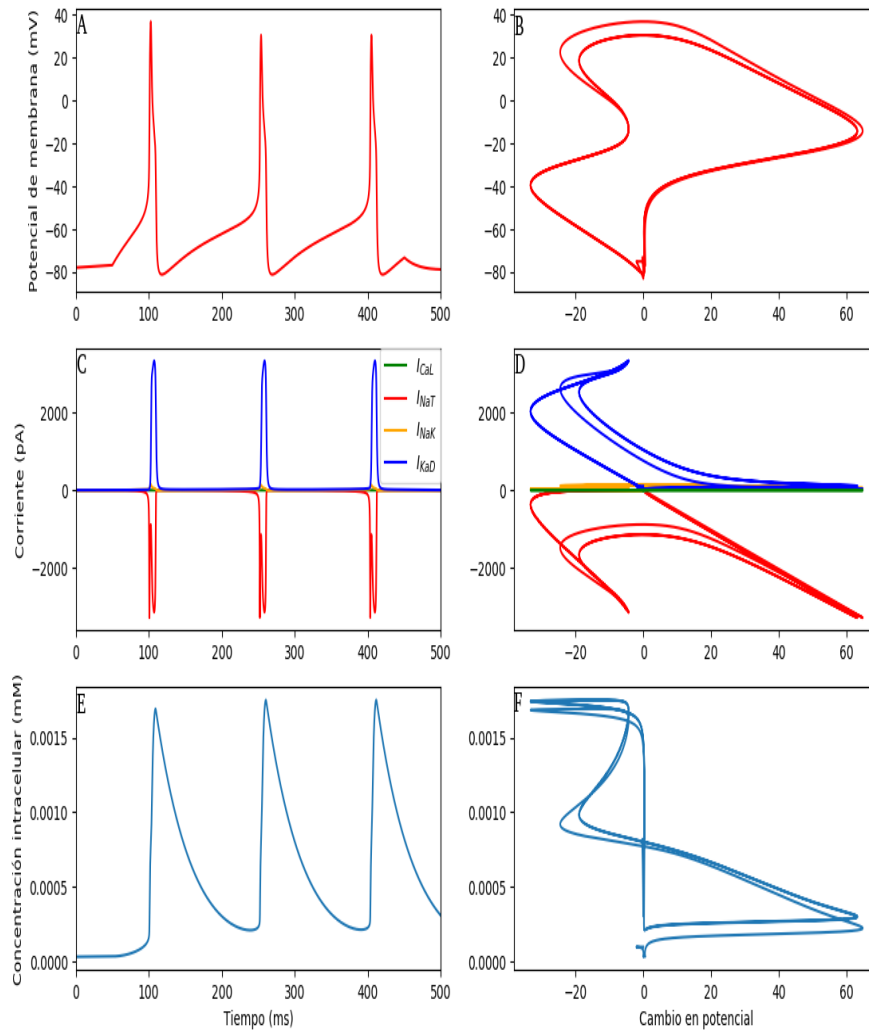


Figura 2.5: Resolución del sistema de las ecuaciones (2.8)-(2.10) con un estímulo que activa los potenciales de acción. A y B: Potencial de membrana a lo largo del tiempo y plano fase del voltaje. C y D: Corrientes de distintos iones a través de la membrana. E y F: Concentración de calcio a lo largo del tiempo, este es utilizado posteriormente como forzamiento para la señal de contracción.

determinaron que estas proteínas del aparato de contracción requieren de una cierta concentración de calcio para funcionar (alrededor de $1\mu\text{M}$), la cual resulta pequeña, mas no despreciable , dado que son bastante mayores que los niveles normales de un músculo en reposo (alrededor de 100 nM) (Keynes y cols. 2001). En años recientes, se ha demostrado experimentalmente que el ión calcio ($[\text{Ca}]$) es el principal mensajero que activa la contracción (Lehman 2017). En el caso del músculo estriado, esto es debido a que se une a la troponina C en los filamentos de actina, provocando un cambio conformacional que deja expuestos los sitios de unión de la miosina (Kuo y Ehrlich 2015).

Posteriormente, se realizaron dos observaciones que resultaron relevantes para determinar la fuente de este calcio señalizador. Por un lado, se determinó que la concentración de calcio intracelular, en función del estímulo eléctrico que se le proporcionaba a la célula alcanzaba un valor máximo y carecía de cambios con estímulos mayores. Por otro lado, los miocitos exhibían respuesta contractil aún en ausencia de calcio extracelular (Keynes y cols. 2001). La conclusión que se extrajo de estas observaciones es que el calcio que señala la contracción no solamente proviene del medio externo, sino del interno. En este punto, es conveniente mencionar que las células musculares contienen reservas de calcio intracelulares que se encuentran almacenadas en el retículo sarcoplásmico (SR por sus siglas en inglés), el cual será revisado con más detalle en la siguiente subsección.

2.2.4. Calcio del retículo sarcoplásmico

Los miocitos tienen como función principal la contracción muscular y su citoplasma es conocido como sarcoplasma (haciendo referencia a la unidad de contracción muscular la "sarcómera"). Dentro de éste, encontramos el retículo sarcoplasmático (SR). Dada la alta especialización celular de los miocitos, algunos de los organelos toman formas específicas para cumplir su función. Tal es el caso del retículo endoplasmático liso que, en este tipo de células, recibe el nombre de retículo sarcoplásmico. Se ha reportado que el retículo sarcoplásmico funciona como un almacén de iones calcio y más aún, se cuenta con evidencia que sustenta el hecho que la entrada de calcio extracelular al interior de la célula induce la liberación de reservas intracelulares de este ion (Somlyo y Somlyo 1994 y Fabiato 1983).

En músculo cardíaco, el cambio en el potencial de membrana durante el potencial de acción genera, a su vez, la apertura de canales de calcio de tipo

L dependientes de voltaje. Este flujo induce la liberación de calcio inducida por calcio (calcium-induced calcium release, CICR), proceso en el cual se activan los receptores de rianodina (RyR), que son canales liberadores de Ca^{2+} sobre la membrana del SR (Rueda, de Alba-Aguayo, y Valdivia 2014 y Kuo y Ehrlich 2015).

En el caso del músculo estriado, algunos neurotransmisores (como la acetilcolina) provocan una despolarización que genera la activación de los canales de calcio de tipo L y, más aún, para el caso del músculo esquelético, dichos canales están acoplados mecánicamente con los RyR, lo cual induce una liberación del calcio contenido en el SR de forma similar a lo que sucede en el músculo cardíaco (Kuo y Ehrlich 2015).

Otra molécula importante a considerar dentro del proceso de excitación muscular es el inositol trifosfato (IP_3), un segundo mensajero que es liberado al medio intracelular como un producto de la activación de la fosfolipasa C, lo cual sucede como una respuesta a algunas hormonas específicas, como la vasopresina o la bradiquinina, o por neurotransmisores del sistema simpático (Kuo y Ehrlich 2015). Los receptores de IP_3 (IP_3R) son canales tetraméricos (con cuatro subunidades) de calcio en la membrana del SR. Los IP_3R responden a incrementos intracelulares de inositol trifosfato (IP_3) y, al igual que los RyR, liberan el calcio del SR, incrementando los niveles intracelulares (Kuo y Ehrlich 2015).

El efecto conjunto de la liberación por el SR y la entrada por medio de los canales membranales resulta suficiente para producir contracciones musculares al unirse a la troponina C. Una vez que la contracción muscular ha finalizado, los niveles intracelulares regresan a niveles basales, lo cual se da por medio del intercambiador de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ que expulsa los iones calcio al medio extracelular y la bomba ATPasa de Ca^{2+} (SERCA, Sarco Endoplasmic Reticulum Ca^{2+}), presente en la membrana del SR, que los vuelve a secuestrar dentro del SR (Rueda y cols., 2014).

Al momento de realizar el secuestro de calcio, la función que realiza SERCA es doble, por un lado, está disminuyendo las concentraciones intracelulares de calcio, lo cual permite la relajación de las fibras musculares y, por otro lado, reestablece los almacenes de calcio dentro del SR que pueden ser aprovechados en contracciones posteriores. SERCA pertenece a la misma familia que la bomba de sodio y potasio pero, a diferencia de esta última, se compone de un solo polipéptido de alrededor de 110 kDa y utiliza la energía de hidrólisis de ATP para transportar iones calcio a través de la membrana (Periasamy y Kalyanasundaram, 2007).

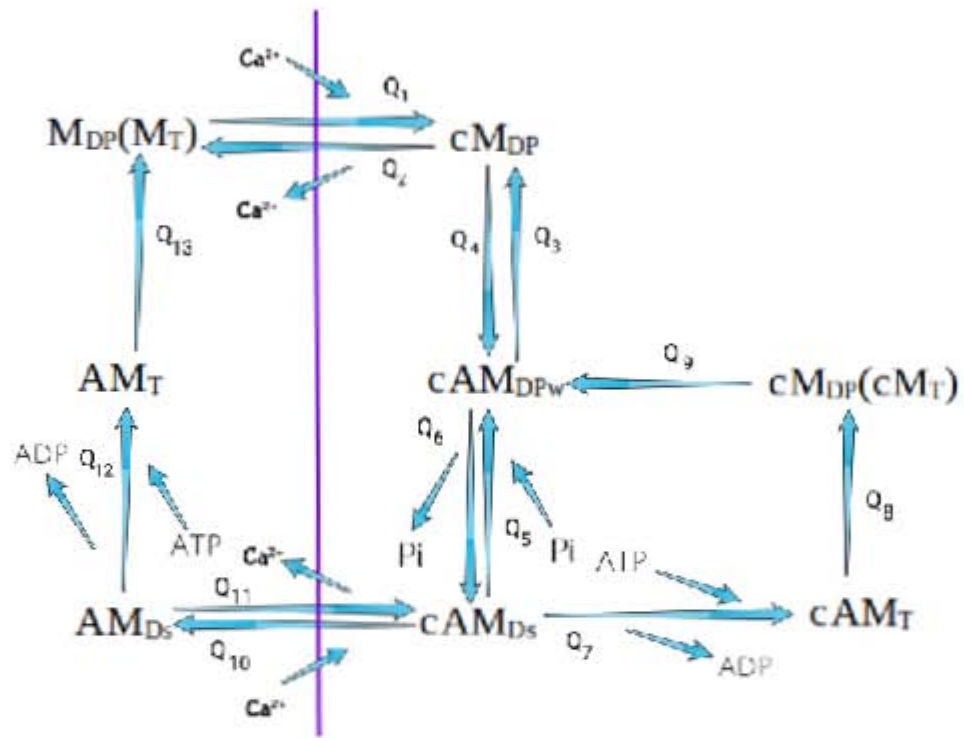


Figura 2.6: Gráfica basada en Muangkrum y cols. (2017) que muestra los posibles estados de una fibra muscular y las transiciones entre ellas. Se agrega una línea vertical que separa estas condiciones de las fibras en dos. Del lado izquierdo se encuentran los estados disociados a moléculas de calcio (sin estímulo) y del lado derecho las fibras que han recibido la señal para iniciar la contracción.

2.3. Contracción muscular

En general, existen modelos en la literatura que replican cada uno de los pasos de contracción que se presentan en un músculo e, incluso, han sido probados en modelos específicos de ciertos órganos, como en el caso de [Muangkram y cols. \(2017\)](#), sin embargo, como en ese mismo artículo se menciona, todavía existen huecos que estudiar sobre el acoplamiento excitación contracción como el consumo de ATP asociado, el cual es uno de los objetivos a largo plazo dentro de esta investigación. En este trabajo, se plantea la incorporación del modelo de [Muangkram y cols. \(2017\)](#) con procesos de excitación celular, para tener una descripción más acorde a la realidad del proceso de contracción. Dada la gran similitud funcional de los músculos cardiacos y estriados, consideramos que este modelo es un buen punto de inicio. El modelo de [Muangkram y cols. \(2017\)](#) propone que se tenga una ecuación diferencial para cada uno de los ocho posibles estados de una fibra muscular a lo largo del proceso de contracción. El paso entre cada uno de éstos está definido con ciertos pesos llamados Q_1 a Q_{13} , tal como se aprecia en la [Figura 2.6](#).

Podemos pensar que las fibras en "reposo" se encuentran en un estado en el que la troponina evita que se de la interacción entre actina y miosina ($M_{DP}(M_T)$) dado que, en ausencia de una señal de calcio, las fibras en nuestro sistema tiende a tener estas propiedades. En el momento en que entra calcio a la célula, las fibras empiezan a cambiar a un estado cM_{DP} , el cual se diferencia del estado anterior solamente por la unión del calcio a la troponina de acuerdo a los mecanismos planteados previamente.

Una vez que se da el cambio conformacional de la troponina en respuesta al calcio, la troponina no evita más la interacción entre las proteínas involucradas y se da la unión entre la miosina y la actina, formando el complejo de actomiosina (cAM_{DPw}). En un siguiente paso, el fosfato que se encontraba anexado a la unidad S1 se separa del complejo, generando un movimiento causado por un cambio en la forma de la miosina en respuesta a la ausencia de este ión (cAM_{Ds}).

Posteriormente, el ADP que se encontraba unido a la subunidad S1 es intercambiado por una molécula de ATP (cAM_T), la cual puede romperse en ADP y fosfato inorgánico, proceso durante el cual la miosina se separa de la actina y regresa a la conformación que tenía antes de la separación del fosfato inorgánico ($cM_{DP}(cM_T)$) y, finalizando el ciclo, la miosina vuelve a unirse a la actina, por lo que el sistema vuelve a su estado cAM_{DPw} y puede reiniciar las contracciones.

Sin embargo, existe una salida del ciclo previamente descrito, si el una fibra en estado cAM_{Ds} se disocia del calcio (AM_{Ds}) puede darse un nuevo intercambio

entre el ADP y el ATP (AM_T) y la roptura de este nuevo ATP que se acaba de incorporar nos permite regresar al estado de reposo $M_{DP}(M_T)$.

Las ecuaciones que representan las tasas de cambio de un estado a otro poseen su propia ecuación diferencial, las cuales consideran la densidad de fibras musculares que les dan origen, así como elementos específicos que son necesarias para algunas de las transiciones, como es el caso de los iones de calcio (Ca^{2+}) y los nucleótidos de adenina (ADP y ATP). Las ecuaciones que representan los flujos de transición de un estado a otro son:

$$Q_1 = Y_b[M_{DP}(M_T)][Ca]^{nCa} \quad (2.15)$$

$$Q_2 = Z_b[cM_{DP}] \quad (2.16)$$

$$Q_3 = Y_a[cM_{DP}] \quad (2.17)$$

$$Q_4 = Z_a[cAM_{DPw}] \quad (2.18)$$

$$Q_5 = Y_p[cAM_{DPw}] \quad (2.19)$$

$$Q_6 = Z_p[cAM_{Ds}] \quad (2.20)$$

$$Q_7 = Z_d \cdot \frac{[cAM_{Ds}]}{1 + \frac{K_{d,ATP}}{[ATP]}} \quad (2.21)$$

$$Q_8 = Z_h[cAM_T] \quad (2.22)$$

$$Q_9 = Z_f[cM_{DP}(cM_T)] \quad (2.23)$$

$$Q_{10} = Y_r[cAM_{Ds}] \quad (2.24)$$

$$Q_{11} = Z_r[AM_{Ds}][Ca]^{nCa} \quad (2.25)$$

$$Q_{12} = Z_d \cdot \frac{[AM_{Ds}]}{1 + \frac{K_{d,ATP}}{[ATP]}} \quad (2.26)$$

$$Q_{13} = Z_h[AM_T] \quad (2.27)$$

Los valores y explicaciones de los parámetros involucrados en estas ecuaciones pueden encontrarse en el apéndice A.

Siguiendo el esquema 2.6, es posible formar ecuaciones diferenciales para describir el cambio en cada uno de los tipos de fibras dispuestos en el sistema (2.15)-(2.27). Es decir, por ejemplo, para expresar el cambio en las que se encuentran en estado cAM_T se tienen que considerar las fibras que pasan a este estado (Q_7) y las que se encuentran en estado cAM_T y pasan a un estado distinto (Q_8), por lo que la ecuación de cAM_T quedaría expresada

$$\partial_t[cAM_T] = Q_7 - Q_8,$$

escrito de forma desarrollada,

$$\partial_t [cAM_T] = Z_d \cdot \frac{[cAM_{Ds}]}{1 + \frac{K_{d,ATP}}{[ATP]}} - Z_h [cAM_T].$$

De igual forma, es posible realizar un proceso similar para cada uno de los ocho distintos estados posibles de las fibras, de acuerdo al diagrama 2.6, lo que da como resultado:

$$\partial_t [M_{DP}(M_T)] = (Q_2 + Q_{13}) - Q_1, \quad (2.28)$$

$$\partial_t [cM_{DP}] = (Q_1 + Q_4) - (Q_2 + Q_3), \quad (2.29)$$

$$\partial_t [AM_T] = Q_{12} - Q_{13}, \quad (2.30)$$

$$\partial_t [cAM_{DPw}] = (Q_3 + Q_6 + Q_9) - (Q_4 + Q_5), \quad (2.31)$$

$$\partial_t [cM_{DP}(cM_T)] = Q_8 - Q_9, \quad (2.32)$$

$$\partial_t [AM_{Ds}] = Q_{10} - (Q_{11} + Q_{12}), \quad (2.33)$$

$$\partial_t [cAM_{Ds}] = (Q_{11} + Q_5) - (Q_6 + Q_7 + Q_{10}), \quad (2.34)$$

$$\partial_t [cAM_T] = Q_7 - Q_8. \quad (2.35)$$

Dada las propiedades de contrucción del sistema de ecuaciones, cabe destacar que el sistema es completamente conservativo, es decir, la suma total de todas las proporciones permanece constante y es normalizada a uno. La propiedad de conservación es relevante porque lo que se mide es la proporción de fibras en un cierto estado con respecto al total, suponemos que para los tiempos que maneja el modelo no hay pérdida ni generación de fibras musculares.

Resulta especialmente interesante analizar la respuesta que se presenta en Q_1 y Q_{11} , dado que representan los momentos en que el calcio puede unirse a la fibra muscular, activando la dinámica de contracción.

Si fijáramos $[Ca] = 0$, el flujo de la parte izquierda a la derecha se vuelve cero, lo cual implicaría que la dinámica de las fibras se concentraría en la parte izquierda de la Figura 2.6, lo cual, dada la dirección del flujo de esa parte del diagrama (que es unidireccional) se obtiene una concentración de fibras principalmente en estado $M_{DP}(M_T)$ el cual, como se discutió previamente, corresponde a un estado de reposo sin señal contractil.

Por otro lado, al aplicar calcio a nuestro sistema, la tendencia es a entrar en el “power stroke”, que se corresponde con el ciclo de contracción. En conjunto, estudiando la concentración de cada una de las fibras, podemos tener una reproducción de la dinámica que se presenta en músculo y el cambio a lo largo del tiempo.

Capítulo 3

Simulaciones computacionales de contracción muscular

3.1. Estímulo y contracción

Una vez que se dispone de los elementos básicos que se busca modelar, es posible realizar simulaciones que representen el sistema en su totalidad. Tal como se describió en la sección 2.2.2, es posible realizar simulaciones que respondan a los potenciales de membrana y, a partir de esto, obtener las corrientes de calcio asociadas a un estímulo. Es de esta forma que se realizó una prueba con un modelo de excitabilidad celular. Al modificar el estímulo externo, representado por el término J_S de la Ecuación 2.8, es posible provocar que la célula entre en un estado de disparo repetido. En específico, si de este ciclo de disparo constante extraemos el flujo de calcio (J_{Ca} de Ecuación 2.8) y dichos flujos son usados para calcular la concentración intracelular de calcio, se obtiene la imagen superior de Figura 3.1. Es posible apreciar que la concentración intracelular de calcio decrece hacia su estado estable en ausencia de potenciales de acción pero, en cada potencial de acción, el nivel de calcio se incrementa hasta alcanzar un valor definido por el parámetro h (Ecuación 2.10).

Se debe recordar que este cambio en la concentración no sólo se debe a la entrada de calcio por medio de la membrana, sino que también hay una parte involucrada con una retroalimentación positiva que libera calcio de los compartimientos sarcoplásmicos en el interior de la célula. Este efecto es, por ahora, interpretado sólo como un cambio mayor, que pudiera ser modelado solo incrementando h (lo cual ignora un retraso en la activación de la corriente

sarcoplásmica de calcio), pero una mejor aproximación puede ser una de las posibles extensiones del modelo que incluyan flujos de calcio originados en el retículo sarcoplásmico.

Una vez construido un modelo que representa los cambios en la concentración de calcio intracelular a lo largo del tiempo, es posible regresar al modelo presentado por Muangkram y cols. (2017). Este modelo dispone del calcio como una variable que altera la dinámica del sistema. Cuando esta concentración se incrementa, permite que las fibras salgan de su estado “inactivo” e inicien su ciclo de contracción.

Una explicación más detallada sobre cómo es que los niveles elevados de calcio y su unión con la troponina estimulan la contracción puede encontrarse en la sección 2.2.3. Si utilizamos los datos de la concentración de calcio de la resultantes del proceso de los potenciales de acción como un forzamiento para las ecuaciones (2.15)-(2.27), obtenemos los estados de las fibras durante estos procesos (Figura 3.1).

Podemos recurrir a la Figura 2.6 para interpretar los resultados obtenidos mediante nuestra simulación. En principio, cuando los niveles de calcio son muy bajos, casi todas las fibras se encuentran en el estado $M_{DP}(M_T)$, el cual puede pensarse como un estado “en reposo”, dado que el sistema tiende a él en ausencia de calcio y es un estado sin contracción.

En el momento en que se adiciona calcio, de acuerdo a lo descrito por Ecuación 2.15, las fibras en estado $M_{DP}(M_T)$ pueden pasar a estados distintos. En específico, pueden entrar en el “power stroke” (Figura 2.6), que corresponde con el ciclo en el que se dan los cambios conformacionales de la miosina (descritos en sección 2.1), que inducen la contracción muscular.

Tal vez pueda resultar relevante en estudios posteriores que, al iniciar la contracción, se observa una pequeña saturación de las fibras en estado cM_{DP} , lo cual tiene sentido, siendo que es un paso intermedio que da paso al “power stroke” sin ser directamente parte de este proceso de generación de fuerza muscular. Este paso se relaciona con la unión del calcio que entra a la célula con la troponina, lo que genera el cambio conformacional que, posteriormente, genera la contracción *per se*. Este proceso explica el pequeño pico de la concentración de este estado durante los primeros momentos de cada señal de contracción, el cual va disminuyendo conforme más fibras continúan con su paso por los distintos estados.

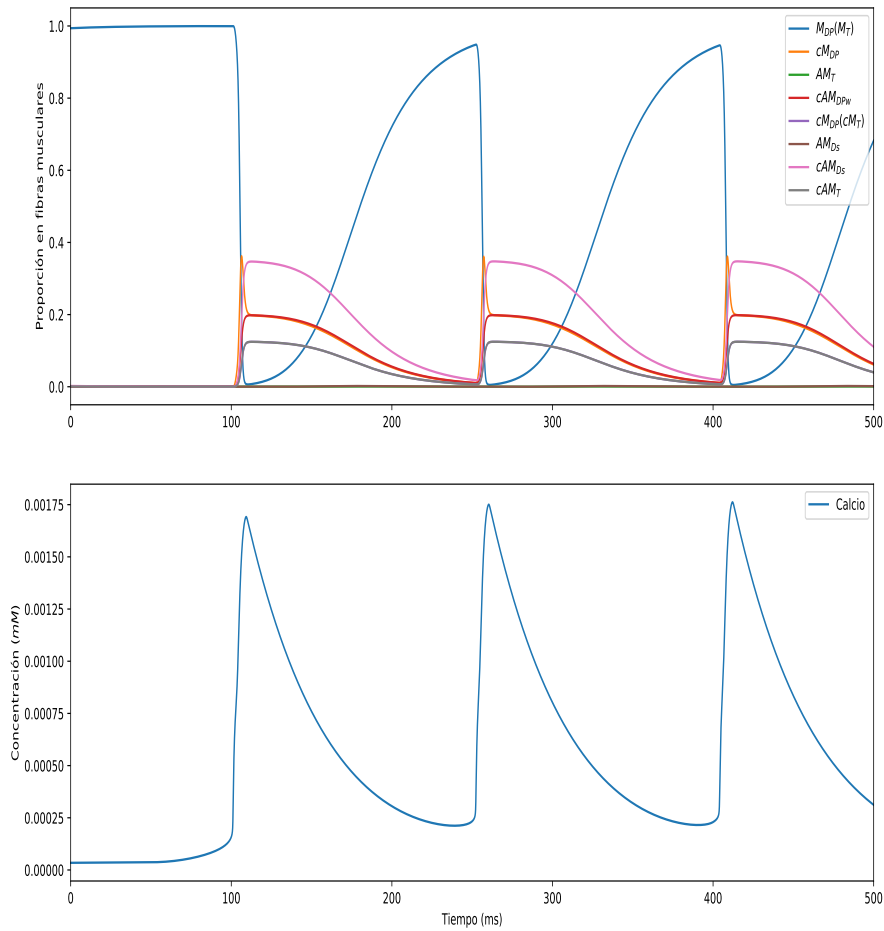


Figura 3.1: La concentración de calcio intracelular (abajo) fue obtenida del modelo en las ecuaciones (2.8)-(2.10), al realizar el modelo de contracción de fibras, es utilizado como un forzamiento. La respuesta a este forzamiento (arriba) se muestra en una disminución de la concentración de las fibras en reposo ($M_{DP}M_T$) después de cada pulso de calcio y un incremento en las fibras en el resto de los estados.

3.2. Contracción tetánica

Una vez que se determinó que el modelo funciona para describir la contracción muscular en general, es posible analizar sus características en situaciones y escenarios específicos, en este caso, se presenta la contracción tetánica.

Para este fin, es posible modificar este forzamiento de calcio que le suministramos al modelo. Para realizar esto, es necesario discutir un poco sobre qué es la contracción tetánica y cómo es que se ve alterada la respuesta muscular.

La contracción tetánica es clásica de la enfermedad conocida como tétanos, producida por la bacteria *Clostridium tetani*. Las esporas de *C. tetani* son comúnmente encontradas en el polvo y en los excrementos de los animales y entran al cuerpo humano por medio de tejido dañado (Akane y cols. 2018). Una vez que se presenta la infección tetánica, *C. tetani* produce una toxina conocida como tetanospasmina (Wright 1955). La tetanospasmina inhibe la liberación de GABA y glicina, neurotransmisores que regularmente inhiben neuronas motoras (Finkelstein, Teisch, Allen, y Ruiz 2017). Al bloquearse la inhibición de las neuronas motoras, la contracción muscular se presenta sin control, lo cual provoca los clásicos síntomas del tétanos que incluyen rigidez, espasmos e incapacidad de control sobre las contracciones (Finkelstein y cols. 2017).

Sin embargo, cabe aclarar que la contracción tetánica no es exclusiva de individuos que presentan esta enfermedad sino que patrones similares pueden ser obtenidos de músculos con ciertos patrones de estimulación e, incluso, es posible estimular a un músculo experimentalmente para que realice este tipo de contracciones (Edman, Elzinga, y Noble, 1978).

De la información anterior se puede extrapolar que la contracción tetánica no es resultado de una alteración de la forma en que funcionan las fibras, sino del estímulo que reciben del sistema nervioso. Parece entonces que, para simular la contracción tetánica, basta con incrementar la velocidad de los ciclos de excitación hasta niveles cercanos a los que se presentan durante el tétanos (mayores a 30 Hz).

Utilizando la información presente en la figura 3.2, estimamos que durante la contracción tetánica los pulsos de calcio se presentan cada 40 ms.

Al aplicar el estímulo tetánico sobre las fibras, se observa que la amplitud del estímulo de calcio se va agregando hasta alcanzar una especie de meseta (Figura 3.3). Las fibras parecen estar en constante contracción y solamente se detiene si se deja de estimular las fibras. Estos resultados parecen congruentes con lo reportado por Bruton y cols. (2003). Los niveles en reposo de $[Ca^{+}]$ se mantienen alrededor de $0.1 \mu M$ y los primeros estímulos no alcanzan el máximo

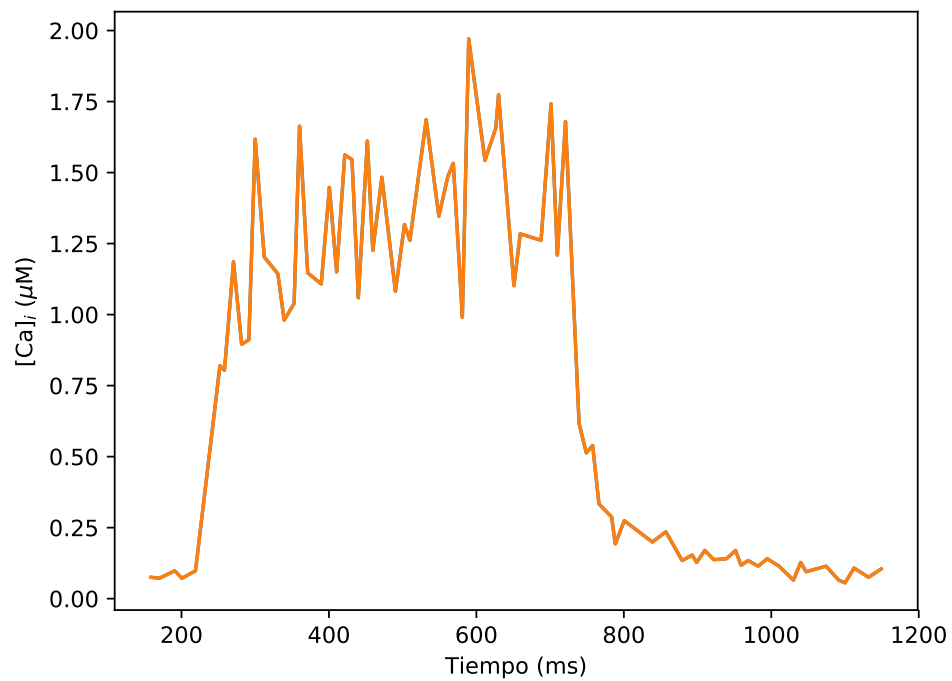


Figura 3.2: Concentración intracelular de calcio durante contracción tetánica. Datos tomados de la Figura 4 del artículo de [Bruton y cols. \(2003\)](#)

(alrededor $0.2 \mu M$), sino que éste es resultado de la suma de varios pulsos de calcio.

Por otro lado, la concentración de las fibras contráctiles llega a una meseta, que parece casi constante. Una hipótesis que se puede desarrollar es que si multiplicamos esta concentración por la cantidad de fibras y por la fuerza generada en cada uno de estos estados, obtendríamos una gráfica de fuerza como las reportadas por [Bruton y cols. \(2003\)](#), que también tiene una "meseta" durante las contracciones tetánicas. Esto será discutido con más detalles en la siguiente subsección.

El modelo parece ser capaz de reproducir dinámicas generales de contracción en músculo. Las ventajas del desarrollo de un modelo al respecto incluyen el que nos permite analizar por separado el efecto de distintos actores involucrados en el proceso de excitación-contracción y que es posible observar la dinámica de nuestro sistema en tiempo continuo, lo cual no sería posible de realizar con mediciones experimentales que, por cuestiones procedimentales, solamente pueden ser discretas.

El modelo tiene como un elemento explícito de la concentración de ATP en la célula y su relación con el proceso de excitación-contracción, el cual puede ser posteriormente modificado para atender un problema abierto mencionado en [Muangkram y cols. \(2017\)](#), respecto al consumo de ATP durante este proceso.

3.3. Direcciones futuras

Como se aprecia de los modelos anteriores, es posible realizar simulaciones computacionales que describan el comportamiento de las fibras en respuesta a estímulos.

El uso de estos modelos no solamente es importante por su poder predictivo, como se suele pensar, sino que, además, nos dan una herramienta para entender cómo es que los diferentes factores involucrados en un fenómeno biológico interactúan entre sí.

Como se mencionó, el modelo original es un modelo pensado para sistema cardiaco. El presente trabajo se aprovecha de que tanto el músculo estriado como el cardiaco funciona de forma similar a grandes rasgos; sin embargo, una reparametrización sería óptima para terminar de marcar las diferencias entre ambos tipos musculares.

Una ventaja que presenta el modelo presentado en este trabajo es el uso de una señal de calcio resultante de un potencial de acción, comparado con otros

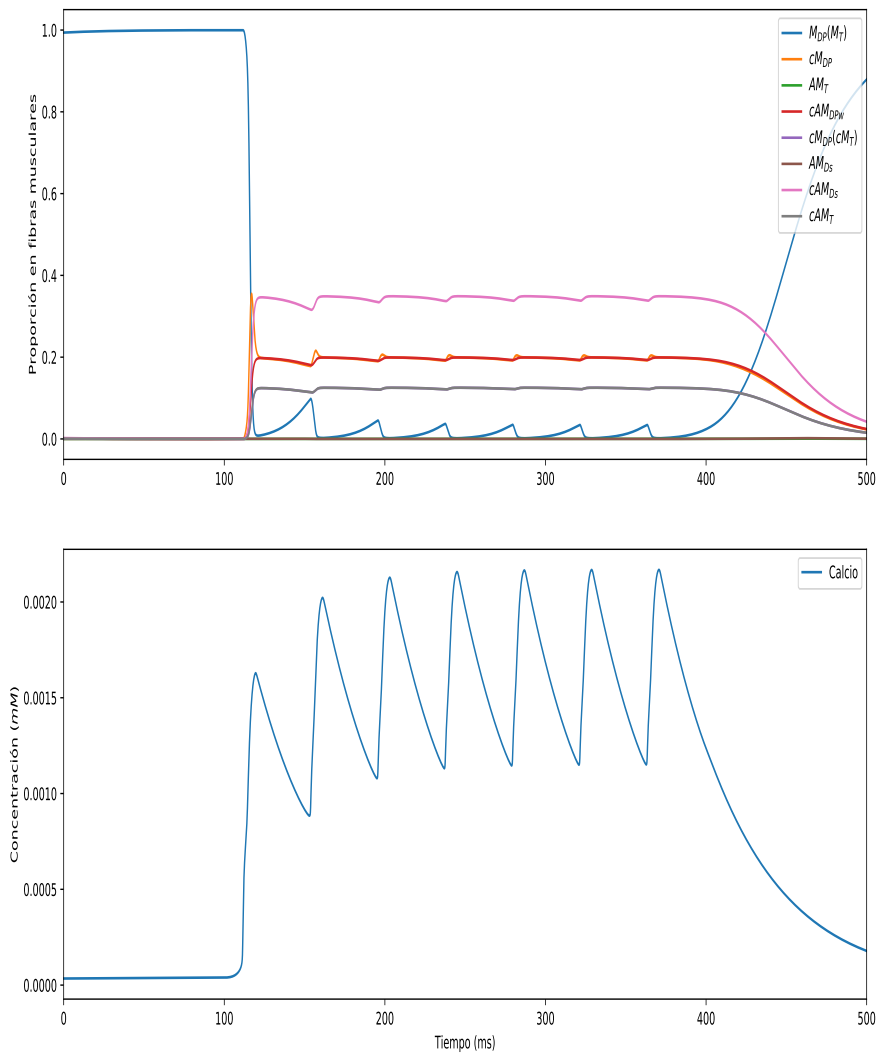


Figura 3.3: Concentración de calcio intracelular durante estímulo (abajo) y la respuesta en las fibras musculares. El estímulo fue suministrado de 100 a 400 ms con una frecuencia aproximada de 1 pulso cada 40 ms ó 25 Hz.

sistemas que han utilizado forzamientos que replican la forma de los pulsos de calcio cuya respuesta se desea estudiar. Se juzgó más apropiado realizar un acomplamiento de excitación-contracción dado que permite realizar comparaciones de los efectos de otros flujos iónicos (como sodio y potasio). Por otro lado, es un sistema más cercano a la realidad biológica del sistema, en el que los pulsos de iones son resultado de un sistema dinámico con diversos factores involucrados. Por ejemplo, para el modelo presentado en este trabajo, la reducción del sistema muscular a un modelo basado en ecuaciones diferenciales y el flujo entre distintos estados permite analizar la dinámica que siguen las fibras a lo largo del tiempo en un proceso de contracción.

3.3.1. Concentración de ATP

Un elemento de análisis futuro, que no pudo ser agregado al modelo aquí presentado, involucra la dinámica del ATP a lo largo del tiempo. Parece claro la relevancia que esta molécula tiene para el fenómeno de contracción, sin embargo, modelos previos han optado por considerarla constante.

Un primer acercamiento que ya se está explorando es realizar algunas modificaciones a la ecuación para el AMP (P) en músculo de [Pearson y cols. \(2016\)](#), tal como aparece en este artículo si eliminamos el elemento de resistencia a la insulina dice que

$$\partial_t P = \mu - \lambda_P P - \gamma_a M_A A_m P - \gamma_g M_G P I G_m. \quad (3.1)$$

El modelo de [Pearson y cols. \(2016\)](#) parece tomar AMP y ADP como un mismo conjunto, como moléculas de baja energía que dan origen al ATP al obtener energía de los ácido grasos (A_m) o de la glucosa (G_m). Dado que el ATP no puede ser sintetizado *de novo* y que cada AMP ó ADP utilizado da origen a sólo un ATP, se puede hacer un supuesto que estas son las únicas dos formas en las que se sintetiza ATP, de donde

$$\partial_t T = \gamma_a M_A A_m P + \gamma_g M_G P I G_m - \lambda_P T. \quad (3.2)$$

La inclusión de esta ecuación al modelo permitiría una representación más adecuada de la dinámica que se presenta, a la vez que incluye un elemento fundamental.

3.3.2. Generación de fuerza contráctil

En un capítulo anterior se mencionó que se podría multiplicar la cantidad de fibras en cierto estado por la fuerza generada en ese estado de la fibra para generar una contracción. Esta idea se ve reforzada por la propuesta original de [Muangkram y cols. \(2017\)](#), quienes separan la fuerza total del puente cruzado (F_b) en fuerza débil (F_{bw}) y fuerza poderosa (F_{bp}). De esta forma, se obtiene un sistema de ecuaciones que representa la fuerza total generada por músculos

$$F_{bw} = nCa \cdot A_w \cdot [cAM_{DPw}] \cdot h_w \quad (3.3)$$

$$F_{bp} = nCa \cdot A_p \cdot ([cAM_{Ds}] + [AM_{Ds}]) \cdot h_p \quad (3.4)$$

$$F_b = F_{bw} + F_{bp}, \quad (3.5)$$

tal que h_w y h_p representan la longitud del segmento elástico de las fibras musculares y A_w junto con A_p tienen unidades de $mN \cdot mm^{-2} \cdot \mu m^{-1} \cdot \mu M^{-1}$ para realizar la equivalencia a unidades de fuerza por unidad de área. Sin embargo, una parte que no termina de coincidir parece ser la presencia de nCa dentro de esta ecuación, tal como lo definía [Muangkram y cols. \(2017\)](#), es la cantidad de iones calcio que pueden unirse a una misma troponina, de igual forma, pasa a suponer que se corresponde a la cantidad de fibras pertenecientes a una misma unidad motora. Sin embargo, no parece existir una justificación para su presencia dentro de la ecuación bajo ninguna de estas perspectivas, por lo que se sigue en proceso de determinar si el uso de estas ecuaciones es apropiado o sería necesario modificarlas.

Apéndice A

Tablas

Tabla A.1: Tabla con los parámetros utilizados en las simulaciones

Parámetro	Valor	Unidades	Descripción
C_m	30	pF	Capacitancia de membrana ^[1]
c_∞	0.000001	mM	Valor estable del calcio ^[3]
τ_c	50	ms ⁻¹	Constante de tiempo asociada al calcio ^[4]
T	37	°C	Temperatura en un sistema biológico ^[4]
h	0.2	-	Modulador de la concentración intracelular de calcio ^[4]
Y_b	0.1816	ms ⁻¹	Tasa de unión del calcio a la troponina del $M_{DP}^{[2]}$
Y_r	0.05588	ms ⁻¹	Tasa de disociación del calcio en $cAM_{Ds}^{[2]}$
Y_p	6.2865	ms ⁻¹	Tasa de disociación del fosfato en $cAM_{DPw}^{[2]}$
Z_b	0.07264	ms ⁻¹	Tasa de disociación del calcio al $cMDP^{[2]}$
Z_d	3.6	ms ⁻¹	Tasa máxima de sustitución de ADP por ATP (con [ATP] muy grande) ^[2]
Z_h	10.0	ms ⁻¹	Tasa de ruptura del ATP en cAM_T , generando ADP y fosfato ^[2]
Z_f	10.0	ms ⁻¹	Tasa de unión de la miosina a la actina ^[2]
Z_p	0.0	ms ⁻¹	Tasa de unión del fosfato a $cAM_{Ds}^{[2]}$
Z_r	79.8886	ms ⁻¹	Tasa de unión del calcio a la troponina en $AM_{Ds}^{[2]}$
Y_a	1.0	ms ⁻¹	Tasa de unión de miosina y actina ^[4]
Z_a	1.0	ms ⁻¹	Tasa de disociación de miosina y actina ^[4]
nCa	5.0	-	Cantidad sitios de unión de calcio en la troponina ^[2]
K_{ATP}	0.001	mM	Constante Michaelis-Menten de la unión de ATP a miosina ^[2]
$[ATP]$	6.67	mM	Concentración intracelular de ATP ^[2]
A_{Ca}	0.0333	pA/pF	Amplitud máxima de la corriente normalizada tipo L de Ca ²⁺ ^[1]
A_K	23.333	pA/pF	Amplitud máxima de la corriente normalizada de K ⁺ ^[1]
A_{NaK}	0.0333	pA/pF	Amplitud máxima de la corriente normalizada de Na ⁺ -K ⁺ ^[1]
A_{NaCa}	0.1	pA/pF	Amplitud máxima de la corriente normalizada de Na ⁺ -Ca ⁺ ^[1]
a_w	0.05	s ⁻¹	Tasa de activación para la corriente de K ⁺ ^[1]
b_w	0.35	-	Factor de pendiente de activación de la corriente de K ⁺ ^[1]
g_w	3.0	-	Factor de pendiente de activación de la corriente de K ⁺ ^[1]
v_w	0.0	mV	Potencial de media activación para la corriente transitoria de K ⁺ ^[1]

^[1] Herrera-Valdez (2018) ^[2] Muangkram y cols. (2017) ^[3] Kuo y Ehrlich (2015)

^[4] Aproximado

Tabla A.2: Glosario de abreviaciones

Abreviación	Significado
ACh	Acetil colina
ADN	Ácido desoxiribonucleico
ADP	Adenin difosfato
AMP	Adenin monofosfato
ARN	Ácido ribonucleico
ATP	Adenin trifosfato
Ca ²⁺	Ion calcio
CoA	Coenzima A
IP ₃	Inositol 1,4,5-trifosfato
IP ₃ R	Receptor de inositol 1,4,5-trifosfato
RyR	Receptor de rianodina
SERCA	Ca ²⁺ -ATPasa del reticulo sarcoendoplasmático
SR	Retículo sarcoplásmico

Referencias

- Akane, Y., Tsugawa, T., Hori, T., Togashi, A., Yoto, Y., Inazawa, N., ... otros (2018). Tetanus in a partially immunized child. Journal of Infection and Chemotherapy, 24(12), 980–982.
- Alberts, B. (2017). Molecular biology of the cell. CRC Press. Descargado de <https://books.google.com.mx/books?id=2xIwDwAAQBAJ>
- Ashley, C., y Ridgway, E. (1970). On the relationships between membrane potential, calcium transient and tension in single barnacle muscle fibres. The Journal of physiology, 209(1), 105–130.
- Batters, C., Veigel, C., Homsher, E., y Sellers, J. R. (2014). To understand muscle you must take it apart. Frontiers in physiology, 5.
- Beis, I., y Newsholme, E. A. (1975). The contents of adenine nucleotides, phosphagens and some glycolytic intermediates in resting muscles from vertebrates and invertebrates. Biochemical Journal, 152(1), 23–32.
- Boron, W. F., y Boulpaep, E. L. (2012). Medical physiology, 2e updated edition e-book: with student consult online access. Elsevier Health Sciences.
- Bruton, J., Tavi, P., Aydin, J., Westerblad, H., y Lännergren, J. (2003). Mitochondrial and myoplasmic [ca²⁺] in single fibres from mouse limb muscles during repeated tetanic contractions. The Journal of physiology, 551(1), 179–190.
- Burke, R., Rudomin, P., y Zajac III, F. (1976). The effect of activation history on tension production by individual muscle units. Brain research, 109(3), 515–529.
- Ebashi, S. (1963). Third component participating in the super precipitation of 'natural actomyosin'. Nature, 200(4910), 1010–1010.
- Edman, K., Elzinga, G., y Noble, M. (1978). Enhancement of mechanical performance by stretch during tetanic contractions of vertebrate skeletal muscle fibres. The Journal of physiology, 281(1), 139–155.
- Elbers, R., Heldt, H. W., Schmucker, P., Soboll, S., y Wiese, H. (1974). Measurement of the atp/adp ratio in mitochondria and in the extramitochondrial

- compartment by fractionation of freeze-stopped liver tissue in non-aqueous media. Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie, 355(1), 378–394.
- Fabiato, A. (1983). Calcium-induced release of calcium from the cardiac sarcoplasmic reticulum. American Journal of Physiology-Cell Physiology, 245(1), C1–C14.
- Farina, D., Negro, F., Muceli, S., y Enoka, R. M. (2016). Principles of motor unit physiology evolve with advances in technology. Physiology, 31(2), 83–94.
- Fernie, A. R., Carrari, F., y Sweetlove, L. J. (2004). Respiratory metabolism: glycolysis, the tca cycle and mitochondrial electron transport. Current opinion in plant biology, 7(3), 254–261.
- Finkelstein, P., Teisch, L., Allen, C. J., y Ruiz, G. (2017). Tetanus: a potential public health threat in times of disaster. Prehospital and disaster medicine, 32(3), 339–342.
- Goldman, D. E. (1943). Potential, impedance, and rectification in membranes. The Journal of general physiology, 27(1), 37–60.
- Hall, J. E., y Guyton, A. C. (2011). Guyton and hall textbook of medical physiology e-book. Elsevier Health Sciences.
- Hasenstaub, A., Otte, S., Callaway, E., y Sejnowski, T. J. (2010). Metabolic cost as a unifying principle governing neuronal biophysics. Proceedings of the National Academy of Sciences, 107(27), 12329–12334.
- Heldt, H. W., Klingenberg, M., y Milovancev, M. (1972). Differences between the atp/adp ratios in the mitochondrial matrix and in the extramitochondrial space. The FEBS Journal, 30(3), 434–440.
- Hellsten-Westling, Y., Norman, B., Balsom, P. D., y Sjodin, B. (1993). Decreased resting levels of adenine nucleotides in human skeletal muscle after high-intensity training. Journal of Applied Physiology, 74(5), 2523–2528.
- Herrera-Valdez, M. A. (2018). A thermodynamic description for physiological transmembrane transport [version 2; referees: 2 approved]. F1000Research, 7:1468. Descargado de <https://f1000research.com/articles/7-1468/v2>
- Hille, B., y cols. (2001). Ion channels of excitable membranes (Vol. 507). Sinauer Sunderland, MA.
- Hodgkin, A. L., y Huxley, A. F. (1952). A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. The Journal of physiology, 117(4), 500–544.
- Hodgkin, A. L., y Katz, B. (1949). The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid. The Journal of physiology, 108(1),

37–77.

- Hulbert, A., Pamplona, R., Buffenstein, R., y Buttemer, W. (2007). Life and death: metabolic rate, membrane composition, and life span of animals. Physiological reviews, *87*(4), 1175–1213.
- Huxley, H., y Hanson, J. (1943). Changes in the cross-striations of muscle during contraction and stretch and their structural interpretation. Acta Physiol. Scand, *6*, 123.
- Keynes, R. D., Aidley, D. J., y Huang, C. L.-H. (2001). Nerve and muscle. Cambridge University Press New York.
- Kuo, I. Y., y Ehrlich, B. E. (2015). Signaling in muscle contraction. Cold Spring Harbor perspectives in biology, *7*(2), a006023.
- Lamb, G. (2000). Excitation–contraction coupling in skeletal muscle: comparisons with cardiac muscle. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, *27*(3), 216–224.
- Lehman, W. (2017). Switching muscles on and off in steps: The mckillop-geeves three-state model of muscle regulation. Biophysical Journal.
- Medler, S., y Mykles, D. L. (2015). Muscle structure, fiber types, and physiology. The Natural History of Crustacea, *4*, 103–33.
- Muangkram, Y., Noma, A., y Amano, A. (2017). A new myofilament contraction model with atp consumption for ventricular cell model. The Journal of Physiological Sciences, 1–14.
- Murakami, U., y Uchida, K. (1985). Contents of myofibrillar proteins in cardiac, skeletal, and smooth muscles. The Journal of Biochemistry, *98*(1), 187–197.
- Nelson, D. L., Lehninger, A. L., y Cox, M. M. (2008). Lehninger principles of biochemistry. Macmillan.
- Pearson, T., Wattis, J. A., King, J. R., MacDonald, I. A., y Mazzatti, D. J. (2016). The effects of insulin resistance on individual tissues: an application of a mathematical model of metabolism in humans. Bulletin of mathematical biology, *78*(6), 1189–1217.
- Periasamy, M., y Kalyanasundaram, A. (2007). Serca pump isoforms: their role in calcium transport and disease. Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, *35*(4), 430–442.
- Pringle, J. (1967). The contractile mechanism of insect fibrillar muscle. Progress in biophysics and molecular biology, *17*, 1–12.
- Rueda, A., de Alba-Aguayo, D. R., y Valdivia, H. H. (2014). Receptor de rianodina, fuga de calcio y arritmias. Archivos de cardiología de México, *84*(3), 191–201.

- Salin, K., Auer, S. K., Rey, B., Selman, C., y Metcalfe, N. B. (2015). Variation in the link between oxygen consumption and atp production, and its relevance for animal performance. *Proc. R. Soc. B*, 282(1812), 20151028.
- Sato, T., Akatsuka, H., Kito, K., Tokoro, Y., Tauchi, H., y Kato, K. (1984). Age changes in size and number of muscle fibers in human minor pectoral muscle. *Mechanisms of ageing and development*, 28(1), 99–109.
- Scherer, P. O., y Fischer, S. F. (2017). Ion transport through a membrane. En *Theoretical molecular biophysics* (pp. 155–171). Springer.
- Somlyo, A. P., y Somlyo, A. V. (1994). Signal transduction and regulation in smooth muscle. *Nature*, 372(6503), 231.
- Sperlágh, B., y Vizi, S. E. (1996). Neuronal synthesis, storage and release of atp. En *Seminars in neuroscience* (Vol. 8, pp. 175–186).
- Wackerhage, H., Hoffmann, U., Essfeld, D., Leyk, D., Mueller, K., y Zange, J. (1998). Recovery of free adp, pi, and free energy of atp hydrolysis in human skeletal muscle. *Journal of applied physiology*, 85(6), 2140–2145.
- Wright, G. P. (1955). The neurotoxins of clostridium botulinum and clostridium tetani. *Pharmacological reviews*, 7(4), 413–465.