

Adaptación del músculo esquelético al ejercicio: adaptaciones morfológicas y cambios en proteínas contráctiles

Risco Ortiz, Cristina

Departamento de bioquímica y biología molecular I. Universidad Complutense de Madrid

Adaptación morfológica

En condiciones de actividad física intensa, el músculo esquelético sufre, en las diversas estructuras que lo conforman, variaciones morfológicas que le permiten adaptarse a la nueva situación fisiológica para conseguir mejor respuesta; ésta depende y es directamente proporcional, del número de fibras constituyentes y del área de su sección transversal.

El ejercicio físico puede modificar las dimensiones de un músculo, o grupo de músculos, hacia un aumento de volumen. Este aumento es consecuencia de la hipertrofia muscular e incluso, según algunos autores, de la hiperplasia de las fibras musculares. Pero no sólo las fibras musculares sufren cambios sino que, estructuras ajenas a la propia célula muscular, pueden verse afectadas en esta adaptación. Es el caso del tejido conectivo y el sistema vascular del músculo.

Todo ello compone la adaptación del músculo esquelético al ejercicio. Es conveniente comentar que, en ocasiones, el dintel de la adaptación puede ser sobrepasado y las células musculares, o el músculo en su conjunto, se lesionan dando lugar a la denominada miopatía del ejercicio. Esta miopatía incluye los denominados síndromes compartimentales descritos en atletas tras la realización de un ejercicio vigoroso.¹

Antes de considerar los mecanismos posibles de hipertrofia y de hiperplasia, resumimos brevemente los aspectos principales relacionados con la estructura y clasificación de las fibras musculares.

• Fibras musculares: estructura y clasificación

Los elementos estructurales fundamentales de las fibras musculares son:

- Sarcolema: membrana de la célula muscular.
- Sarcoplasma: protoplasma especializado de la fibra muscular.
- Componentes subcelulares: grasa, glucógeno, fosfocreatina, ATP; núcleo, mitocondrias, miofibrillas, sistema de túbulos.

Las áreas claras y oscuras que dan aspecto estriado al músculo corresponden a bandas formadas por diferentes filamentos protéicos (figura 1).

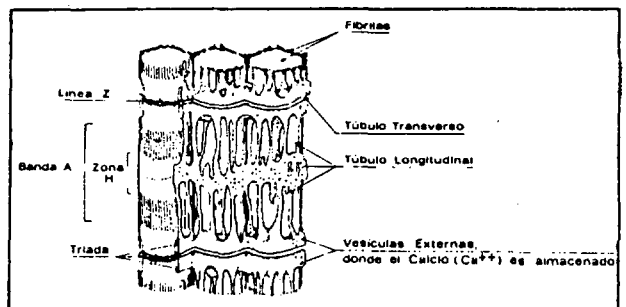


Figura 1. Retículo sarcoplásmico y túbulo t.²

La clasificación de las fibras se realiza actualmente por análisis histoquímicos de una muestra de tejido muscular obtenida a través de la técnica de biopsia con aguja. Dada la diferencia en las técnicas tintoriales utilizadas hasta la actualidad,

han ido surgiendo diferentes nombres para denominar las diferentes fibras.

El cuadro siguiente es un resumen de las clasificaciones que han sido utilizadas en la literatura:

- 1) Utilizando procedimientos tintoriales, determinando solamente potencial oxidativo:³
 Rojas (alto potencial oxidativo).
 Intermedias.
 Blancas (bajo potencial oxidativo).
- 2) Utilizando la técnica de la Miosina ATPasa:⁴
 FTF (fibras de contracción rápida).
 STF (fibras de contracción lenta).
 Según Engle:⁵ Tipo I
 Tipo II
- 3) Utilizando conjuntamente los dos métodos anteriores:
 Edgerton:⁶ Fibras lentas
 Fibras rápidas resistentes a la fatiga.
 Fibras rápidas no resistentes a la fatiga.
 Lindholm:⁴ Fibra lenta.
 Fibra rápida de alta oxidación.
 Fibra rápida de baja capacidad oxidativa.

La clasificación de las fibras musculares más utilizada hoy es la siguiente:

Tipo I (ST): rojas de contracción lenta.

Tipo II (FT): contracción rápida.
 IIa: rápidas puras (blancas).
 IIb: intermedias (rojizas).

En el siguiente cuadro se resumen las diferencias estructurales, funcionales y metabólicas existentes entre los distintos tipos de fibras:

Diferencias generales estructurales		
	Fibras Tipo I	Fibras Tipo II
Contenido en Mioglobina . . .	Alto	Bajo
Reserva de Triglicéridos . . .	Alto	Bajo
Reserva de Glucógeno	Alto	Alto
Reservas de ATP + PC	Bajo	Alto
Densidad Mitocondrial	Alta	Baja
Densidad Capilar	Alta	Baja
Cantidad de Ret. Sarc. Liso . .	Baja	Alta
Anchura bandas Z	Mayor	Menor
Densidad bandas M	Mayor	Menor
Proporción actina/miosina . . .	Semejante	
Superficie sección fibra	Menor	Mayor
Tamaño Motoneurona	Menor	Mayor

Diferencias funcionales y metabólicas		
Tiempo de Relajación	Lento	Rápido
Tiempo de Contracción	Lento	Rápido
Fatigabilidad	Baja	Alta
Actividad ATPasa	Baja	Alta
Actividad enzimática oxidativa . .	Alta	Baja
Actividad enzimática glucolítica . .	Baja	Alta
Isoenzima tipo I de la LDH	Alta	Baja
Isoenzima tipo 6 de la LDH	Baja	Alta

• Hipertrofia

Mientras que a microscopía óptica la hipertrofia se muestra como un simple aumento de tamaño de la fibra muscular, a nivel ultraestructural la célula presenta unos cambios íntimos consistentes en el aumento del número de miofibrillas y aumento del número y tamaño de las mitocondrias.⁷ Goldspink (1974)⁸ sugirió que el mecanismo por el cual el número de miofibrillas estaría aumentado sería debido a un rajamiento longitudinal de las miofibrillas como consecuencia del desgarramiento de los discos Z. De esta forma se originarían nuevas miofibrillas (figura 2).

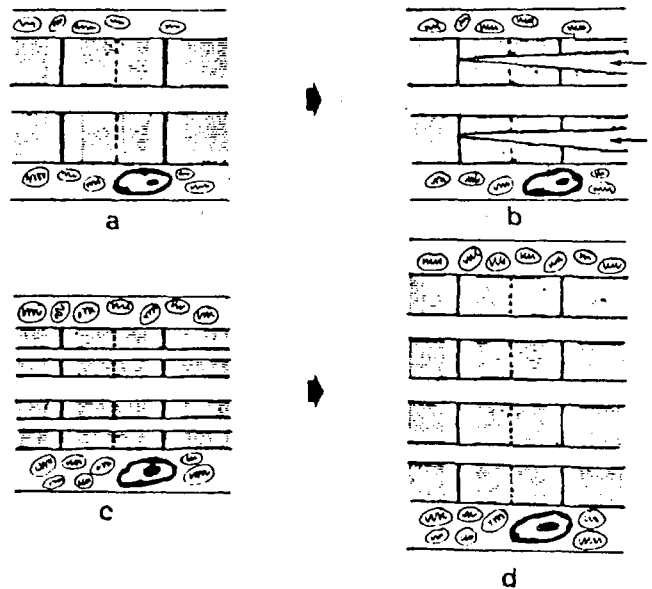


Figura 2. Mecanismo de hipertrofia. a) Célula muscular normal. b) Inicio de desdoblamiento en las miofibrillas (flechas) y desgarramiento de los discos Z. c) Finaliza la escisión longitudinal de las miofibrillas. Mayor número de mitocondrias. d) Fibra muscular hipertrofiada.⁹

Durante este fenómeno habría concomitantemente aumento de la síntesis de proteínas contráctiles (actina y miosina) con lo cual iría aumentando el tamaño de las miofibrillas por adición de nuevos miofilamentos. Parece ser que existiría además un incremento en el número de mionúcleos que podría ser debido a la incorporación de células satélite al sincitio de la fibra muscular.¹⁰

Además de estos cambios ultraestructurales que sufre la fibra muscular, la hipertrofia que conlleva el ejercicio presenta una especificidad por un tipo determinado de fibra muscular dependiendo también del tipo de ejercicio efectuado. Así, las fibras tipo II o blancas-rápidas, que presentan una mejor adaptación a trabajos de alta intensidad por cortos periodos de tiempo, se encuentran hipertrofiadas con el consiguiente aumento de síntesis de proteínas miofibrilares y adquisición de mayor potencia contráctil. En cambio, las fibras tipo I o rojo-lentas, más especializadas para actividades prolongadas

con menor desarrollo de fuerza, dirigen su adaptación hacia un aumento de miofibrillas y por lo tanto a un menor incremento de su diámetro. Es decir, la adaptación en la capacidad funcional del músculo esquelético y de cada tipo de fibra muscular, está de acuerdo con el tipo de actividad física desarrollada.

• Hiperplasia

Varios trabajos de investigación señalan que el ejercicio físico provoca, además de la hipertrofia, una hiperplasia de las fibras musculares.

El modo como se produciría este fenómeno es explicado por un fenómeno de división longitudinal dando dos o más fibras musculares hijas o subfibras. Este fenómeno es conocido como "splitting" o rajamiento fibrilar que, además de haber sido observado en músculos sometidos a ejercicio, también ha podido encontrarse en estudios experimentales como tenotomía, eliminación de músculos antagonistas sinérgicos y diversas miopatías necróticas. Parece probable¹⁰ que el "splitting" sea una respuesta adaptativa cuando las fibras alcanzan un volumen crítico, sobrepasado el cual se produciría una disminución en el suministro de oxígeno y metabolitos con retención de catabolitos. Todo ello iría en detrimento de la integridad celular.

El posible mecanismo de hiperplasia queda resumido en la figura 3.

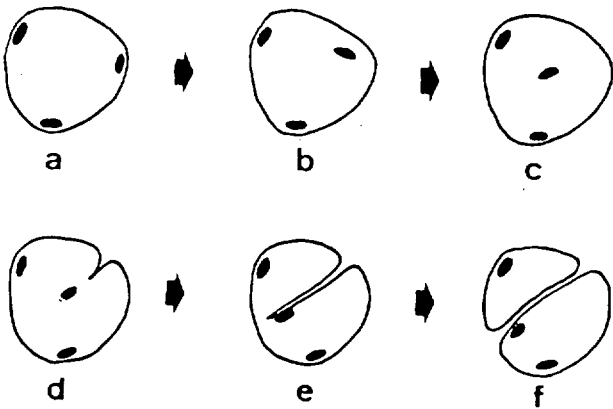


Figura 3. Mecanismo de hiperplasia.
a) Célula muscular normal.
b) Uno de los mionúcleos comienza a centralizarse.
c) Núcleo dispuesto en posición central.
d) Comienza la hendidura o rajamiento de la célula.
e) Se completa el "splitting" fibrilar.
f) El "splitting" ha finalizado dando lugar a dos fibras musculares.⁹

Sin embargo, según otros autores existen muchos argumentos en contra de la eficacia de la hiperplasia para músculos con una dotación preexistente:¹¹

- Este hecho podría desestructurar la arquitectura del músculo, al tener que proveer a estas nuevas

fibras de uniones a los tendones, que sirven de origen e inserción del hueso. En el caso de que las fibras apareciesen dentro del músculo sin las uniones apropiadas, tales fibras serían ineficaces.

- A su vez se plantearía el problema de tener que ser inervadas e incorporadas a unidades motoras ya establecidas. Si lo fueran a través de un brote colateral de la unidad motora, podría ocasionar una disminución en el grado de coordinación muscular.

A la vista de esto y de diversos datos experimentales,^{12,13} resulta evidente que la validez de la hiperplasia y los posibles mecanismos básicos implicados en la aparición de nuevas fibras no están totalmente aclarados, por lo que son necesarias más investigaciones en este campo.

Cambios en la composición fibrilar: Proteínas contráctiles

En cualquier tejido, la expresión genética puede ser modificada por factores ambientales y adaptarse a requerimientos funcionales nuevos, lo cual se consigue normalmente repitiendo en cierta medida el programa de desarrollo. En el músculo, el cambio ambiental más importante es la actividad mecánica. En respuesta a un incremento permanente o intermitente en la actividad, debida, por ejemplo al entrenamiento, el músculo esquelético se altera profundamente desde el punto de vista cualitativo y cuantitativo. El estudio de estos procesos es muy importante y tiene numerosas implicaciones, por ejemplo en medicina deportiva.

En estos procesos adaptativos se pueden considerar tres niveles:

- Expresión genética a nivel de proteínas.
- Expresión genética a nivel de ARNm.
- Estructura génica.

La mayoría de la información disponible hasta el momento se centra en las proteínas contráctiles del músculo. Estas se presentan como un conjunto de isoformas (tabla 1) cuyo perfil es modulado en función de los requerimientos del ejercicio. La actividad mecánica es el principal desencadenante de estos cambios y desempeña un papel independiente al de la inervación, ya que el mismo tipo de adaptación puede ser observado en dos tipos de músculos que presentan estructuras muy similares pero características muy diferentes en cuanto a su inervación, como son el músculo esquelético y el cardíaco.¹⁴

• Interconversión de fibras

En el músculo esquelético el incremento adaptativo de la capacidad para el metabolismo oxidativo está bien documentado en el caso del entrenamiento de resistencia.^{15, 16} El ejercicio, así como la

Proteins and Isoforms	Number of Isoforms	Species Specificity	Tissue Specificity			Developmental Changes	Functional Changes	Phosphorylatable ^a
			Striated vs. smooth	Slow vs. fast	Cardiac vs. fast			
Mysin	10 ^b	±	++	+	+	++	++	++ ^c
C protein	2			+		+		+
Fast and slow								
Actin	2	0	++	0	+	+		±
α-Cardiac								
α-Skeletal ^d								
Tropomyosin	3	±	+	+	+	++	+	+
αα, αβ, and ββ								
Troponin I	3	±	*	+	++	+	+	++
Ventricular								
Fast skeletal								
Slow skeletal								
Troponin C	3	0	*	+/?	++	+/?	+/?	0
Ventricular								
Fast skeletal								
Slow skeletal								
Troponin T	>6		*	±	+	+	+	+
Ventricular								
Chicken breast and leg								
Fast and slow skeletal								
α-Actinin ^f	2		+	0				+
Fast skeletal type I								
Fast skeletal type II								

Tabla 1. Principales isoformas de proteínas contráctiles en músculo estriado. ++, gran diferencia, +, pequeña diferencia, ±, quizás pequeña diferencia, 0, no específico.

estimulación crónica, aumentan el tamaño y número de mitocondrias, al igual que el contenido enzimático, lo cual resulta en una estimulación de la capacidad respiratoria. Las modificaciones adaptativas del transporte de calcio y de la miosina ATPasa son normalmente pequeñas y se observan únicamente en un programa experimental intenso y prolongado.¹⁵ Por el momento es imposible precisar si la transformación en el metabolismo energético tiene lugar antes de la del mismo sarcómero.

El entrenamiento moderado no modifica la actividad de la miosina ATPasa,¹⁷ pero programas más intensivos son capaces de transformar músculos rápidos en lentos. Esto se encuentra ilustrado especialmente en un estudio realizado en ratas, que mostraron un incremento en las fibras lentas tipo I (del 10 al 27%) en músculos rápidos (tipo II).¹⁸ Además, el número de fibras del tipo IIb disminuyó al transformarse en fibras oxidativas tipo IIa. Asimismo, el perfil peptídico del retículo sarcoplásmico se transformó en el típico de las fibras lentas.

Es difícil evaluar el papel exacto de los músculos posturales, que lógicamente pueden variar de acuerdo con el tipo de esfuerzo. Sin embargo hay ejercicios que parecen transformar músculos lentos en rápidos¹⁹ y no hay normalmente excepciones en cuanto a la estrecha similitud entre los cambios observados después de una estimulación crónica de baja frecuencia y el ejercicio intenso. La situación en humanos es comparable. El modelo de distribución de los tipos de fibras está determinado al menos en parte por factores genéticos, ya que la proporción de fibras tipo I y II es idéntica en gemelos monozigóticos pero no en los dizigóticos.

Existen evidencias en la actualidad de que el entrenamiento de resistencia es capaz de cambiar el modelo de distribución de fibras, de modo que los atletas bien entrenados tienen un porcentaje mayor de fibras lentas tipo I. Además, el entrenamiento está asociado con una conversión de las fibras tipo IIb en las de tipo IIa.¹⁸

Es aún más convincente la demostración de que esta transformación es reversible. Por ejemplo, cuando un corredor de larga distancia es obligado a reducir su entrenamiento durante 6 meses por problemas de salud, el porcentaje de fibras tipo I vuelve a sus valores normales.

No obstante, otros trabajos contradicen los aspectos anteriormente expuestos en cuanto a los cambios en la composición fibrilar en humanos.²⁰ También se ha indicado que la composición fibrilar podría variar, además de con el entrenamiento, con el envejecimiento.²¹

• Modificaciones post-traduccionales de las proteínas contráctiles

La mayoría de las proteínas contráctiles pueden ser fosforiladas (tabla 1). Sin embargo existen pocos ejemplos, al menos en músculo estriado, en los que el proceso de fosforilación esté asociado con una modificación del estado contráctil.

Los cambios en las isoformas de las proteínas contráctiles no pueden explicar todas las adaptaciones funcionales de los sarcómeros, por lo que algunos autores han propuesto la existencia de cambios post-traduccionales en los procesos adaptativos.^{22,23} Si desempeñara este papel, la fos-

forilación podría modificar la actividad biológica de las miofibrillas, interviniendo en la adaptación funcional del sarcómero.

Experimentos fisiológicos encaminados a relacionar la fosforilación y la capacidad contráctil han mostrado repetidamente que el grado de fosforilación de la cadena ligera de la miosina aumenta con la frecuencia de la contracción. En músculo esquelético, durante una tetania isométrica sostenida,^{24, 25} la fosforilación continúa aumentando después de la relajación y se relaciona con el fenómeno escalonado. En músculo esquelético lento, se ha obtenido el mismo resultado, así como en el corazón, en el que la fosforilación aumenta en proporción con la frecuencia.

La interpretación de estos datos aún no está clara. Cualquier cambio en la frecuencia de las contracciones modificaría los niveles internos de calcio libre, lo cual activaría la quinasa de la cadena ligera de miosina. Sin embargo, los cálculos realizados indican que la quinasa está completamente activada y por lo tanto, es improbable que sea regulada por calcio. Además, los experimentos dirigidos a encontrar la implicación de este tipo de fosforilación en la regulación de la actomiosina AT-Pasa, capaz de mantener la tetania en un nivel de bajo consumo energético, son controvertidos.

Así pues, los trabajos que intentan relacionar en grado de fosforilación con modificaciones fisiológicas del estado contráctil son negativos o al menos, no totalmente convincentes.

• Síntesis de proteínas contráctiles

Varias revisiones sobre el tema han publicado los aspectos teóricos y técnicos de la medida de la síntesis de proteínas en músculos estriados.^{26,27}

El recambio de las diferentes proteínas contráctiles en músculo estriado es, sin duda, heterogéneo. La heterogeneidad de este "turnover" está acompañada por una heterogeneidad en el de miosina y actina en diferentes músculos estriados. La renovación de la cadena pesada de la miosina es el doble con respecto a la de la actina en un músculo determinado.

Se ha sugerido la existencia de una relación entre la función de un músculo y su nivel de recambio protéico. Es difícil atribuir esta relación funcional únicamente a la velocidad de contracción, de modo que es más probable la relación de estas diferencias con la permanencia del estímulo.²⁸

La sobrecarga mecánica estimula la síntesis de proteínas y probablemente también su lisis en el músculo cardíaco y esquelético.^{29, 30} Esto tiene lugar de forma rápida y conduce a una hipertrofia compensatoria, que proporciona una ventaja adaptativa por multiplicación de las unidades contráctiles.

• Genes de proteínas contráctiles

Los progresos recientes en biología molecular han proporcionado nuevas herramientas para la investigación de los cambios adaptativos de las proteínas contráctiles en un nivel más básico que el del simple fenotipo. En este sentido, se ha publicado una gran cantidad de información sobre los genes y transcritos de proteínas contráctiles, pero hasta el momento existe poca información fiable sobre su regulación.³¹ Aunque se han caracterizado secuencias reguladoras en el genoma, pocos estudios tratan actualmente de la regulación de la expresión en sí misma. Es muy probable que estos mecanismos no se encuentren sujetos a control hormonal.¹⁴

Dentro de este campo, los datos que confirman los cambios comentados con anterioridad en las proteínas contráctiles, son los siguientes:

- La existencia de diferentes isoformas se confirma por análisis genético.
- La información sobre los cambios cualitativos y cuantitativos en proteínas contráctiles se confirma en estudios a nivel de ARNm, aunque las publicaciones al respecto son aún escasas.
- El análisis genético sugiere algunos esquemas reguladores, pero su aplicación al problema de la adaptación es todavía bastante hipotética.
- No se conocen intermediarios capaces de informar al genoma acerca de los requerimientos ambientales, si bien la lista de candidatos posibles es extensa.

Isoform	Isogene	Chromosome
<i>Myosin heavy chains (MHC)</i>		
MHC _{emb}	MHC _{emb}	11
MHC _{emb}	MHC _{emb}	11
MHC _{cr}	MHC _{cr}	11
MHC _{cr} (= V3-MHC)	α-MHC } organized in tandem β-MHC }	
V1-MHC (= MHC ₁)		
<i>Myosin light chains (MLC, MPLC)</i>		
MLC _{cr} , MLC _{cr}	1 Gene, specified exons	1
MLC _{cr} , MLC _{cr}	Same gene?	9
MLC _{cr} , MPLC _{cr} , MPLC _{cr}		
MPLC _{cr}	Genomic clone, 5 introns	7
MLC _{cr} (= MLC _{emb})	Same gene	11
<i>Actin</i>		
Actin	20 Genes, several pseudogenes	
α-Actin*	2 Genes, α-cardiac and α-skeletal	3
<i>Tropomyosin and troponin (TM & TN)</i>		
α-TM, β-TM + ?	6-F mRNA cloned	
TN-1 ₁ , TN-1 ₂	1 Clone for skeletal	
TN-1 ₁		
TN-1 ₂		
TN-C		
TN-C (skeletal)†	1 mRNA for skeletal cloned	
TN-T ₁ , TN-T ₂ , TN-T ₃ , TN-T ₄ , and TN-T _{emb}	1 Gene coding for 2 mRNA (α and β) by alternative splicing‡	

Tabla 2. Isoformas de las subunidades proteicas: sus isogenes y localizaciones en los cromosomas del ratón.¹⁴

Las transformaciones principales que se producen en la adaptación funcional del músculo esquelético han sido menos estudiadas que las inducidas por tratamientos hormonales. El entrenamiento produce en el músculo esquelético un aumento

inmediato de la síntesis de ARN total y de los ARNm, de modo que la abundancia de las distintas clases se ve afectada de igual forma. Ambos duplican su masa y concentración, lo cual está acompañado por una activación de las ARN polimerasas I, II y III, tanto en células³² musculares como en células no musculares. En músculos esqueléticos estimulados eléctricamente durante largos periodos se produce una acumulación de ARNm específicos para proteínas de músculos lentos.³³

En cuanto a la regulación de la expresión génica, la extrema complejidad de este sistema dificulta la elaboración de posibles modelos. Aún no es posible descartar la existencia de un control post-transcripcional de la expresión génica durante la adaptación al ejercicio, pero cada vez existe más evidencia de que el principal mecanismo que opera en estos procesos, con pocas excepciones, es la aceleración de la transcripción y el cambio de un isógeno por otro en una familia de multigenes, o la expresión de un exon específico por la de otro dentro de una familia monogénica.

La secuencia de ADN de varios genes de proteínas contráctiles presenta posibles sitios reguladores,³⁴ que podrían representar, al menos en parte, la zona blanco de la acción del agente transmisor del estímulo. El ADN mismo puede ser también modificado por metilación, tal y como se ha sugerido para los genes de actina durante la miogénesis, pero aún no se ha probado que este tipo de modificación tenga incidencia en la expresión.

Las transformaciones del músculo durante el ejercicio pueden ser modificadas por hormonas, pero es indudable la posibilidad de transformar el músculo esquelético "in vitro" independientemente de los posibles cambios hormonales. Esto significa que el componente mecánico por sí mismo es uno de los principales factores desencadenantes de la transformación muscular. ¿Cómo puede el factor mecánico inducir una modificación celular capaz de enviar un mensaje al núcleo? Al respecto existen dos posibilidades generales: 1) el estiramiento pasivo es capaz de imitar al esfuerzo en términos de síntesis de proteínas, tanto en miotubos esqueléticos como en músculo cardíaco; 2) la tensión isométrica puede actuar independientemente para producir el mismo efecto. Esto significa que a nivel celular puede haber dos posibilidades, probablemente asociadas: extensión de la membrana externa y extensión y/o activación de los movimientos del sarcómero.

Los dos candidatos fundamentales para el papel de transmisores producidos por la activación sarco-

mérica son el calcio, del cual se sabe que es liberado al citoplasma por cambios en la longitud inicial de la contracción³⁵ y la caída en la concentración de ATP.³⁶ Son de especial interés los hallazgos recientes sobre el papel de los factores de crecimiento u otras proteínas señal, incluso en condiciones fisiológicas.³⁷ Una de ellas, la transferrina, se acumula durante la miogénesis. Algunos autores han centrado su atención en una clase particular de ARN de pequeño tamaño, que podría desempeñar un importante papel en la expresión de las familias monogénicas.³⁸ Finalmente se ha publicado también la posible existencia de un factor humoral circulante capaz de actuar como agente transmisor.³⁹

Conclusiones

Entre los diversos aspectos que se estudian actualmente para el conocimiento de los mecanismos responsables de la transformación muscular durante la adaptación al ejercicio (hiperplasia, hipertrofia, interconversión de fibras, variaciones en las proteínas contráctiles, cambios en la expresión génica...), el campo de investigación más prometedor y menos estudiado es el centrado en la regulación de la expresión génica. Como ya hemos comentado, se han encontrado posibles sitios reguladores, característicos de un gran número de genes animales en las zonas 5' no traducidas de los genes de las proteínas contráctiles. El análisis genético muestra también la existencia de genes de isoformas protéicas organizados en tandem, o de genes simples que codifican para diferentes isoformas a través de distintos procesamientos del ARN.

El principal factor fisiológico que actúa sobre estos sistemas blanco es el trabajo mecánico y se ha visto que el entrenamiento puede estimular procesos adaptativos por extensión de la membrana plasmática y activando los sarcómeros.

El determinante principal de la plasticidad de los músculos estriados parece ser la actividad motora más que la inervación, ya que el músculo esquelético y el cardíaco experimentan transformaciones muy similares con el entrenamiento, si bien uno está inervado por neuronas motoras y el otro no.

Sin duda es necesaria la realización de más estudios que permitan profundizar a nivel molecular en los mecanismos adaptativos del músculo durante el ejercicio.

Bibliografía

1. RORABECK, C.H.; MACNAB, I.: *Clin. Orthop.* 113:52. 1975.
2. PEACHEY, L.: *J. Cell. Biol.* 25 (3): 209. 1965.
3. BALDWIN, K.M.; WINDER, W.W.; HOLLOSZY, J.O.: *Am. J. Physiol.* 36:151. 1972.
4. PINTO RIBEIRO, J.; DE ROSE, E.H.: *Revista da Assoc. Med. do R.S.* 21 (2): 120. 1977.
5. ENGEL, W.K.: *Neurology*, 24:344. 1974.
6. EDGERTON, V.R.; SMITH, J.L.; SIMPSON, D.R.: *Histochem, J.* 7: 259. 1975.
7. ADAMS, R.D.: *Diseases of muscle. An study in pathology.* Harper & Row Publishers. Hagerstown, Maryland, pág. 214. 1975.
8. GOLDSPIK, G.: *J. Cell. Sci.* 6:503. 1972.
9. PEÑA, J.; ROLDÁN, R.; VAAMONDE, R.: *Archiv. Med. Dep.* II (5): 7. 1986.
10. CULLEN, M.J.; MASTAGLIA, F.L.: *Skeletal Muscle Pathology* (de F.L. Mastaglia y J. Walton) Churchill Livingstone, pág. 88. 1982
11. WALKER, M.G.: *Comp. Biochem. Physiol.* 19:791. 1966.
12. JAMES, N.T.; CABRIC, M.B.R.: *J. Exp. Pathol.* 62: 600. 1981.
13. PEÑA, J.: Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Córdoba. 1984.
14. SWYNGHEDAUW, B.: *Physiol. Reviews*, 66 (3): 710. 1986.
15. HOWALD, H.: *Int. J. Sports Med.* 3:1. 1982.
16. SALMONS, S.; HENRIKSSON, J.: *Muscle & Nerve*, 4:94. 1981.
17. BAGBY, G.J.; SEMBROWICH, W.L.; GOLLNICK, P.D.: *Am. J. Physiol.* 223:1415. 1972.
18. GREEN, H.J.; REICHMANN, H.; PETTE, D.: *Pfluegers Arch.* 399: 216. 1983.
19. BALDWIN, K.M.; WINDER, W.W., HOLLOSZY, J.O.: *Am. J. Physiol.* 229: 422. 1975.
20. HENRIKSSON, J.: *Acta Physiol. Scand.*, Suppl. 1976.
21. IBÁÑEZ, J.M.; CEBERIO, F.: *Archiv. Med. Dep.* III (10): 161. 1986.
22. DELCAYRE, C.; SAMUEL, J.L.; SWYNGHEDAUW, B.; BERTIER, B.; MAROTTE, F.; RAPPAPORT, L.: *J. Mol. Cell. Cardiol.* 16:1059. 1984.
23. KOPP, S.J.; BARANY, M.: *J. Biol. Chem.* 254:12007. 1970.
24. BARANY, K.; BARANY, M.: *J. Biol. Chem.* 252: 4752. 1977.
25. BARANY, M.; CLOSE, I.: *J. Physiol. Lond.* 213: 455. 1971.
26. GOLDBERG, A.L.; DICE, J.F.: *Annu. Rev. Biochem.* 43: 835. 1974.
27. WATERLOW, J.C.; GARLICK, P.J.; MILLWARD, D.J.: *Protein Turnover in Mammalian Tissues and in the Whole Body.* Amsterdam. North-Holland. 1978.
28. EARL, C.A.; LAURENT, G.J.; EVERETT, A.W.; BONNIN, C.M.; SPARROW, M.P.; AUST.: *J. Exp. Biol. Med. Sci.* 56:265. 1978.
29. LAURENT, G.J.; MILLWARD, G.J.: *Federation Proc.* 39:42. 1980.
30. MORKIN, E.; KIMATA, S.; SKILLMAN, J.: *J. Circ. Res.* 30:690. 1972.
31. HARRIS, H.: *Nature Lond.* 286:758. 1980.
32. CUTILLETTA, A.F.: *Eur. Heart J.* 5, Suppl. F: 193. 1984.
33. HEILIG, A.; PETTE, D.: *FEBS Lett.* 151:211. 1983.
34. BUCKINGHAM, M.E.; MINTY, A.J.: *Contractil protein genes.* In: *Eukaryotic genes: Structure, Activity and Regulation.* Edited by N. MacLean, F.P. Gregory and R.A. Flowell. Stoneham, MA: Butterworth, chapt. 21, p. 365. 1983.
35. ALLEN, D.G.; KURIHARA, S.J.: *Physiol. Lond.* 327: 79. 1982.
36. MULLER, R.; SLAMON, D.J.; TREMBLAY, J.M.; CLINE, J.M.; VERMA, I.M.: *Nature Lond.* 299: 640. 1982.
37. ZIMMER, H.G.; STEINKOPFF, G.; IBEL, H.; KOSCHINE, H.: *J. Mol. Cell. Cardiol.* 12:421. 1980.
38. SIDDIQUI, M.A.Q.: *Control of embrionic gene expression*, edited by M.A.Q. Siddiqui. Cleveland, OH: CRC, p. 255. 1982.
39. KIRA, Y.; EBISAWA, K.; KOIZUMI, T.; OGATA, E. e ITO, Y.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 107:492. 1982.

