



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CAMPUS IZTACALA**

**EFFECTOS PROVOCADOS POR LA DESNUTRICION Y MALNUTRICION
PERINATALES SOBRE LA ACTIVIDAD CONTRACTIL DE LOS MUSCULOS
EXTENSOR DIGITORUM LONGUS (EDL) Y SOLEUS (SOL) DE LA RATA
EN DESARROLLO (RATTUS NORVEGIUS, VARIEDAD WISTAR)**

TESIS PROFESIONAL

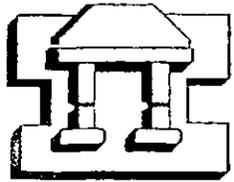
297406

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
BIOLOGO**

PRESENTA:

MARTINEZ PANTOJA MARIO

ASESOR:M. EN C. BERTHA SEGURA ALEGRIA



297406



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.

AGRADECIMIENTOS

QUIERO AGRADECER POR TODO EL APOYO, PACIENCIA, CONSEJOS Y AMISTAD A CADA UNO DE LOS QUE DE ALGUNA FORMA ESTUJERON ENVUELTOS EN LA REALIZACIÓN DE ESTE TRABAJO Y QUE SI LLEGA A SALIR MAL...YA SABRAN QUE NO TODA LA CULPA ES MIA.



A MI TUTORA M. EN C. BERTHA SEGURA ALEGRIA.



AL DR. ISMAEL JIMENEZ ESTRADA.



AL QUÍMICO JOSE CARLOS GUADARRAMA OLMOS.



AL MEDICO JAVIER PEREYRA VENEGAS



AL DUO DINAMICO. ING. PORFIRIO REYES LOPEZ Y J. ENRIQUE VELAZQUEZ CERVANTES.



AL DEPARTAMENTO DE FISILOGIA, BIOFISICA Y NEUROCIENCIAS DEL CENTRO DE INVESTIGACION Y DE ESTUDIOS AVANZADOS DEL INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL.



A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO CAMPUS IZTACALA, ASI COMO A TODOS LOS PROFESORES QUE ESTUJERON PRESENTES A LO LARGO DE MI FORMACION ACADEMICA.



A MIS REVISORES DE TESIS BIOL. CARMEN ALVAREZ RODRIGUEZ, BIOL. TERESA RAMIREZ PEREZ, M. EN C. JORGE GERSENOWIES Y BIOL. HUGO CASTRO CORTES.



A TODOS LOS QUE CONFORMAN MI GRAN FAMILIA Y PARA NO OMITIR NOMBRE ALGUNO PREFIERO NO MENCIONARLOS.



A TODOS LOS VERDADEROS AMIGOS VINOS Y NO TANTO, POR TODO LOS BUENOS MOMENTOS QUE HEMOS COMPARTIDOS JUNTOS DESDE LA INFANCIA Y

DEDICATORIA

ESTE TRABAJO VA DEDICADO A MIS PADRES IRENE NATALIA PANTOJA ORTIZ Y UBALDO MARTÍNEZ SABINA, QUIENES CON SU RESPONSABILIDAD, AMOR Y CARIÑO ME HAN PERMITIDO LLEGAR DONDE ESTOY. SIN EMBARGO, ESTO AÚN NO ACABA...

A MIS HERMANOS PORQUE CADA UNO CON SU FORMA DE SER Y DE ESTAR CONMIGO ME HAN MOTIVADO EN TODO LO QUE HAGO. IRENE, CITLALLY, CINTHYA, SABINA, UBALDO JR., UBALDO Y EDUARDO.

A LA SEÑORA REYNA HERNÁNDEZ POR SU APOYO Y A TODA SU FAMILIA POR ESE BONITO TRATO.

Y A ESA PERSONA TAN ESPECIAL QUE VIVE MUY CERCA DE MI.

EPOCAS RECIENTES. POR SUS CONSEJILLOS, AYUDA, APOYO, CONFIANZA, APAPACHOS Y POR ENCIMA DE TODO POR SU EXCELENTE AMISTAD, ANGIE, BERENICE, BETY, BUZO, CARINA, CLAUDIA, EDITH, GEMA, JANETTE, JULIA EDITH, LAURA, LETICIA, MARIANA Y MIGUEL ROSA, STEPHANIE, TANIA, ZAIRA, BALTAZAR Y FAM., EBERTH, ELLIOTH, EMILIO, ENRIQUE Y FAM., FABIAN, FIDO, GABO, GABRIEL GUILLERMO, HORACIO, HUGO, IVAN, JOSEFO, LEOBARDO, MIGUEL, REA, ROGELIO, SABAS, TINY, VLADIMIR, SI ACASO BUSCASTE TU NOMBRE Y NO LO ENCONTRASTE NO TE PREOCUPES PODRIA APARECER EN ALGUN OTRO LADO. SOLO FIJATE QUE NO SEA EN LA SECCION DEL PERIODICO DE PERSONAS EXTRANIADAS O EN LA DE LOS DELINCUENTES MAS BUSCADOS.

FINALMENTE NO OLVIDEN QUE TODO TIENE UNA EXPLICACION Y QUE SI REALMENTE QUIEREN SABER LA RESPUESTA DE ALGUNA PREGUNTA NO EXISTE NINGUN OTRO CAMINO QUE LA PROPIA CURIOSIDAD PARA LA BUSQUEDA DE LA VERDAD.

mp ॐ

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
I. 1. MORFOLOGÍA DE LA FIBRA MUSCULAR	4
I. 2. COMPONENTES MOLECULARES DEL MUSCULO	8
I. 3. CONTRACCION MUSCULAR:	
I. 3. 1. UNION NEUROMUSCULAR Y PLACA MOTORA	11
I. 3. 2. ACOPLAMIENTO EXCITACIÓN-CONTRACCION	13
I. 4. MECANICA MUSCULAR	15
I. 4. 1. TEORIA DE LOS FILAMENTOS DESLIZANTES	17
I. 4. 2. TEORIA DE LOS PUENTES CRUZADOS	20
I. 5. METABOLISMO MUSCULAR	21
I. 6. TIPOS DE FIBRAS MUSCULARES	23
I. 7. DESARROLLO DEL SISTEMA MUSCULAR ESQUELETICO	26
I. 8. NUTRICION, DESNUTRICION Y MALNUTRICION	30
ANTECEDENTES	32
OBJETIVO GENERAL	36
OBJETIVOS PARTICULARES	36

METODOLOGIA	37
MECANICA CONTRACTIL	39
EVALUACION DE LA MECANICA CONTRACTIL	41
ANALISIS ESTADISTICO	42
RESULTADOS:	
PARAMETROS MORFOMETRICOS	43
TENSION MAXIMA Y SACUDIDA SIMPLE	46
TIEMPOS DE CONTRACCION Y RELAJACION	49
FRECUENCIAS DE FUSION	51
FUERZA POR GRAMO DE TEJIDO	53
PORCENTAJE DE FATIGABILIDAD	56
DISCUSION	59
CONCLUSIONES	64
SUGERENCIAS	65
APENDICE	66
REFERENCIAS	80
PAGINAS WEB	97

RESUMEN

El efecto que produce una alimentación deficiente en cantidad o calidad sobre la actividad contráctil de los músculos esqueléticos en desarrollo ha sido poco estudiado. En este trabajo se analizan las posibles alteraciones provocadas por la desnutrición (D; 50% de la dieta normal) y la malnutrición proteica (M; caseína 6%) perinatales, sobre la respuesta contráctil de los músculos *Extensor digitorum longus* (EDL, rápido) y *soleus* (SOL, lento) de la rata en desarrollo (15, 25 y 35 días postnatales). En comparación de los animales control, se observó una disminución significativa en el peso corporal (D: 34-73%; M: 65-82%) y muscular (EDL: D: 52-73%; M: 76-86%; SOL: D: 54-72%; M: 70-86%) de las ratas sometidas a las dietas experimentales. Asimismo, se registraron incrementos en la fuerza por gramo de tejido muscular, generada durante una sacudida simple (EDL: D: 40-98%; M: 60-150%; SOL: D: 31-74%; M: 49-110%) y en los tiempos de contracción (EDL: D: 5-35%; M: 5-11%; SOL: D: 24-48%; M: 10-17%) y de relajación (EDL: D: 5-10%; M: 9-26%; SOL: D: 10-40%; M: 11-27%). También se observó una disminución en la frecuencia de fusión de la respuesta mecánica (EDL: D: 20-24%; M: 9-36%; SOL: D: 6-9%; M: 6-8%) pero se incrementa el índice de fatigabilidad (reducción de la tensión desarrollada por los músculos cuando éstos se estimulan durante 10s con trenes de pulsos de 100Hz) de los músculos desnutridos (EDL: 15%; SOL: 18%) y malnutridos (EDL: 5%; SOL: 17%). Nuestros resultados permiten establecer que los músculos EDL y SOL de animales desnutridos y malnutridos presentan características contráctiles semejantes a las de músculos de sacudida lenta y son capaces de generar mayor fuerza por gramo de tejido pero se fatigan más rápidamente que los músculos de animales control.

INTRODUCCION

Una de las características básicas que ostentan los organismos pertenecientes al phylum animalia es la motilidad. Este evento ocurre porque los animales poseen máquinas biológicas sofisticadas: los músculos, órganos capaces de producir fuerza y trabajo, así como movimientos precisos y controlados, con la habilidad para ensamblarse y repararse por sí mismos y además capaces de activarse y desactivarse en cuestión de milisegundos y de funcionar por años. Los músculos son máquinas moleculares capaces de convertir la energía química derivada de los alimentos en fuerza mecánica (Perry, 1996; III; XXVI).

Más aún, el tejido muscular participa en múltiples procesos que son fundamentales para la vida de los organismos, como son la respiración, la circulación de la sangre, la locomoción, el mantenimiento de la postura corporal, la termogénesis, así como en múltiples conductas motoras. Todas estas funciones son realizadas, específicamente, por tres tipos de tejido muscular, clasificados como: esquelético, cardíaco y liso (Guyton y Hall, 1998; VIII; XII; XVIII). A pesar de que cada uno de estos tres tipos de músculos exhiben diferencias estructurales, existen claras semejanzas a nivel de su sistema contráctil. Debido a que la contracción ocurre por el movimiento relativo de dos filamentos proteínicos que constituyen el llamado sistema de la actomiosina (Darnell et al. 1990; Geeves, 1991; Volkmann y Hanein, 2000).

De los tres tipos y a pesar de que sus células son de las más grandes en los mamíferos, el músculo esquelético es el que se contrae con mayor rapidez (10-50 milisegundos en las fibras de contracción rápida), además de constituir la mayor parte de la masa corporal de los animales; en el ser humano, la proporción que guarda el músculo esquelético con respecto a la masa corporal total varía de entre un 50% (recién nacido) a un 40% (adulto)(Goldspink, 1980; XXVII). Cabe señalar que además de sus propiedades contráctiles y función mecánica, el músculo esquelético es extremadamente importante para el animal en términos metabólicos, contiene la mayor reserva de aminoácidos libres y unidos en

proteínas, almacena glucosa para su uso particular y participa en la movilización de diversos metabolitos (Elliot y Elliot, 1997).

El funcionamiento de la maquinaria contráctil depende de las propiedades de permeabilidad iónica que son propias de las células excitables (Kandel y Schwartz, 1997). De esta manera, el músculo exhibe un potencial de reposo que resulta de una distribución asimétrica de los iones sodio y potasio a ambos lados de la membrana. En respuesta a la estimulación nerviosa, la membrana muscular se vuelve muy permeable a ambos iones, generando potenciales de acción propagados a lo largo de la fibra muscular (Aidley, 1989; Karp, 1996; Sperelakis, 1998).

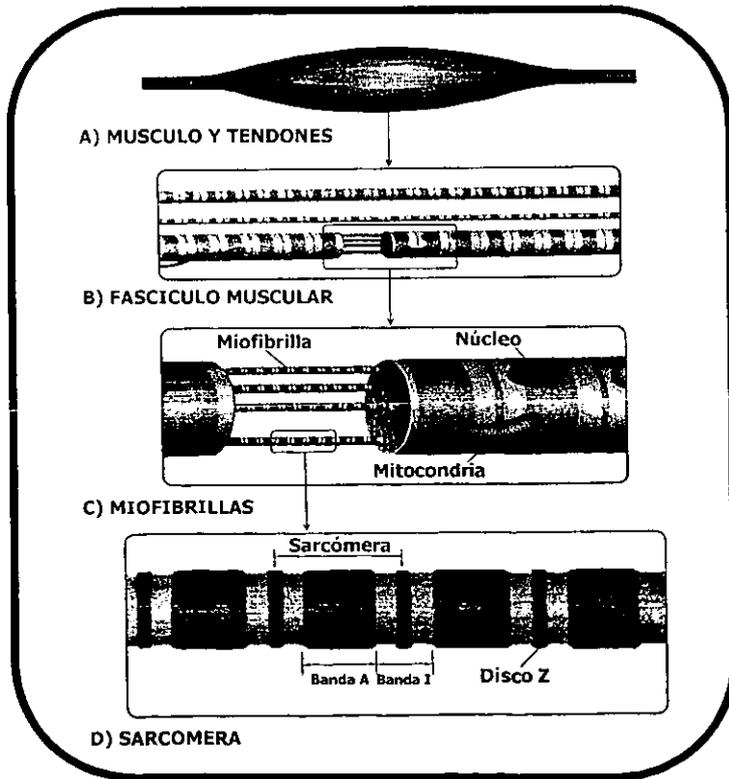


FIGURA 1. Organización jerárquica del músculo esquelético en los vertebrados (Adaptado de Loewy y Siekevitz, 1969).

I. 1. MORFOLOGIA DE LA FIBRA MUSCULAR

Antes de revisar los aspectos funcionales relacionados con la contracción, es necesario conocer las características anatómicas del músculo estriado, ya que a pesar de que el conjunto de músculos esqueléticos muestra una gran diversidad de formas y tamaños, todos presentan un esquema de organización celular semejante (Figura 1), tanto en lo relacionado a los patrones estructurales como a los mecanismos de contracción, y por tal motivo es factible estudiar la estructura del músculo esquelético en dos niveles básicos:

A.- Macroscópico. En este nivel, la función del músculo podría inferirse de acuerdo a su posición, tamaño, volumen y puntos de inserción. Teniendo como base un modelo mecánico, podemos considerar a cualquier músculo como un conjunto de elementos diferenciados con dos componentes (Aidley, 1989):

1) Componente muscular o contráctil. Integrado por las fibras musculares, las cuales son capaces de efectuar un movimiento o de desarrollar fuerza (tensión)(Guyton y Hall, 1998)(Figura 2).

2) Componente conjuntivo o elástico. Constituido por las fibras de colágeno y en menor grado por los tendones (Loeb y Gans, 1986).

En el modelo mecánico propuesto, existen dos componentes elásticos localizados uno en paralelo y el otro en serie con relación al componente contráctil (Figura 2). El primer componente elástico está formado por las estructuras conjuntivas de la fracción muscular: epimisio, perimisio y endomisio, mientras que el otro componente elástico situado en serie se encuentra integrado por los tendones y tejido conectivo que une las fibras musculares a los tendones. Ambos componentes elásticos desarrollan tensión pasiva cuando el músculo es estirado, y la relación que existe entre la tensión pasiva contra la longitud impuesta se conoce como relación longitud-tensión pasiva. Este comportamiento elástico es importante en la contracción muscular y tiene una función de amortiguamiento que confiere tono al músculo (Aidley, 1989).

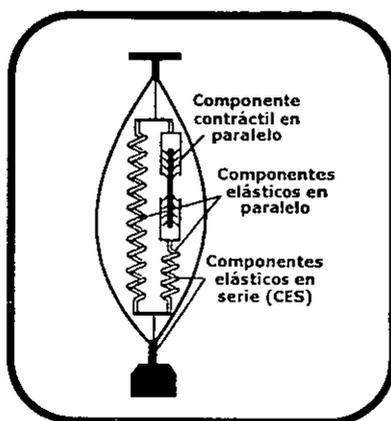


FIGURA 2. Modelo mecánico de la organización del músculo y los tejidos elásticos asociados. Ambos componentes elásticos generan una tensión pasiva cuando el músculo es estirado. El componente contráctil, integrado por las fibras musculares, es responsable de la tensión que se produce cuando el músculo trabaja (Adaptado de Vander, Sherman y Luciano, 1975).

B.- Microscópico: En el ámbito microscópico, se observan los detalles de la estructura muscular que están relacionados con el mecanismo molecular de la contracción.

El músculo esquelético se compone de varios haces, conformados de muchas células individuales alargadas, las fibras musculares. Cada fibra muscular contiene un gran número de elementos longitudinales cilíndricos delgados, conocidos como miofibrillas. Dentro de cada miofibrilla existen pequeñas unidades denominadas sarcómeros (~2.5 μ m de longitud), las cuales representan las unidades básicas de producción de fuerza, semejantes a pequeños motores lineares, constituidos por la interdigitación de dos conjuntos de filamentos proteicos (Bittar, 1992; Eddinger, 1998; Guyton y Hall, 1998)(Figura 1).

Al microscopio óptico y debido a la repetición periódica de las sarcómeras, se observa la apariencia estriada característica de este tipo de músculo (Huxley y Hanson, 1954; Huxley, 1957). De la variedad de proteínas que componen la estructura de las sarcómeras, destacan dos con distintas propiedades ópticas, conformando el patrón bandeado típico de este músculo: las zonas claras,

llamadas bandas I (isotrópicas) y las zonas oscuras denominadas bandas A (anisotrópicas)(Figura 3). El arreglo que exhiben ambos filamentos esta relacionado con la disposición característica de los miofilamentos gruesos y delgados que forman parte de las miofibrillas (Hanson y Huxley, 1955; XXIII).

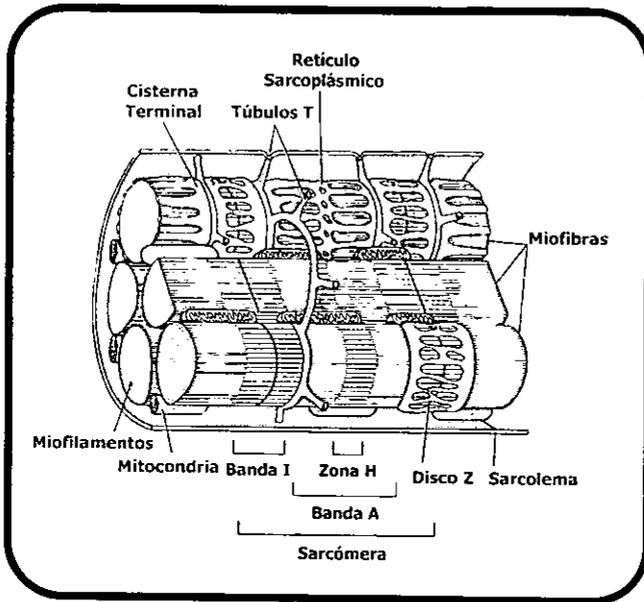


FIGURA 3. Estructura tridimensional de una porción longitudinal de fibra muscular. En el esquema se observa la relación que existe entre las miofibrillas y los componentes sarcoplásmicos: Reticulo Sarcoplásmico y Túbulos Transversos (Túbulos T) (Adaptado de Loeb y Gans, 1986).

En una sarcómera intacta se observa que a la mitad de cada banda I y marcando el límite entre una sarcómera y otra, se ubica una línea oscura denominada línea o disco Z (del alemán Zwischen-Scheiben), esta línea corresponde a la unión mecánica de una sarcómera con la siguiente y por medio de la proteína α -actina, los filamentos delgados se adhieren a ella, extendiéndose a lo largo de las bandas I y a través de las bandas A. La banda A coincide con la posición de los filamentos gruesos, y en la mitad de esta zona se ubica una región más clara justo en los extremos de los dos conjuntos de filamentos delgados, la

zona H (del alemán Helle-Scheiben). Finalmente, en el centro de la sarcómera y dentro de la zona H se ubica la llamada línea M, una región gruesa que corresponde al sitio de unión, mediada por proteínas (e.g. miomesina y proteína-M), de los filamentos gruesos (Loeb y Gans, 1986)(Figura 3).

Además de los elementos elásticos y contráctiles del músculo, existen dos sistemas de conductos membranales muy importantes para el adecuado funcionamiento de la fibra muscular (Block et al, 1988):

A) El sistema tubular transverso o de túbulos T, está conformado por invaginaciones largas y tubulares del sarcolema que se internan hacia el centro de la fibra muscular (Franzini-Armstrong y Porter, 1964)(Figura 3). Este sistema permite que el potencial de acción generado en la unión neuromuscular se propague a todas las regiones de la fibra muscular (XIV, XXIII).

B) El segundo sistema lo compone el denominado retículo sarcoplásmico (RS) y consiste de un conjunto de cisternas membranosas que rodean a cada miofibrilla con un arreglo característico (Porter y Palade, 1957). El RS entra en contacto con las invaginaciones de los túbulos T, formando una estructura conocida como la triada. Cada triada consiste de un túbulo central T flanqueado por dos estructuras del RS conocidas como cisternas terminales. En la triada, el túbulo T y las cisternas terminales adyacentes están relacionadas íntimamente a través de estructuras electro-densas conocidas como "pies" (Franzini-Armstrong, 1970), los cuales permiten que ocurra el acoplamiento entre la despolarización del túbulo T y la liberación del calcio por parte del RS (XIV).

Además de las miofibrillas, las fibras musculares contienen numerosas mitocondrias y unos pocos núcleos desplazados hacia la periferia de la miofibrilla. El citoplasma de la fibra recibe el nombre de sarcoplasma y toda la fibra se encuentra unida por un sarcolema, el cual consiste de la membrana celular y de material extracelular (Guyton y Hall, 1998; XXVI)(Figura 3).

I. 2. COMPONENTES MOLECULARES DEL MUSCULO

Los dos conjuntos de filamentos interdigitados que componen la estructura contráctil de las células musculares estriadas están constituidos por proteínas (Otsuki et al. 1986; Eddinger, 1998).

Cada filamento grueso de la banda A es un polímero bipolar formado por la agregación de varias moléculas de miosina (Huxley, 1957). La miosina es un hexámero, una molécula grande y compleja con función de adenosina trifosfatasa (ATPasa) constituida por tres diferentes polipéptidos (Holmes, 1996; Houdusse y Sweeney, 2001). El volumen principal de la molécula de miosina lo conforman dos cadenas idénticas de estos polipéptidos, las llamadas cadenas pesadas de la miosina o MHC (Myosin Heavy Chain por sus siglas en ingles). La porción carboxi-terminal (C-terminal) de las MHC, que forma la llamada región de la "cola", consiste de dos cadenas α -hélice enrolladas entre sí. En la porción amino-terminal (N-terminal), las MHC se separan formando las dos estructuras globulares de la región del filamento delgado conocida como "cabeza" de la miosina o subfragmento 1 (S1; Mueller y Perry, 1962). Esta región, en donde también se localizan dos tipos diferentes de cadenas ligeras, es la parte dinámica o el dominio motor de la molécula, porque en ella reside el sitio de unión tanto del adenosín trifosfato (ATP) como de la actina (Mannhertz y Goody, 1976; Eddinger, 1998; Volkman y Hanein, 2000) (Figura 4).

Al ser hidrolizada una molécula de miosina es evidente que esta se compone de dos porciones principales, el fragmento de la meromiosina ligera y el fragmento de la meromiosina pesada (LMM y HMM por sus siglas en ingles, respectivamente) (Bittar, 1992) (Figura 4).

La formación del filamento grueso bipolar se logra por la asociación de varias moléculas de miosina a través de su región cola y, con la proyección de las cabezas hacia ambos lados del filamento (Huxley, 1963), disponibles para la interacción con los filamentos delgados adyacentes (Figura 4).

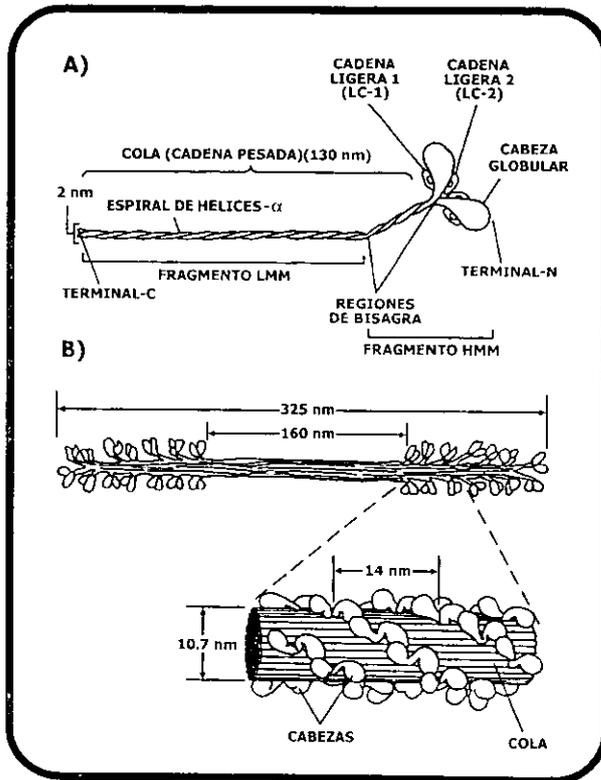


FIGURA 4. Esquema de la estructura molecular de la miosina (A) y el modelo de un filamento grueso bipolar (B) (Adaptado de Darnell, Lodish y Baltimore, 1990).

Es importante señalar que en los músculos de mamíferos se presentan nueve isoformas de la MHC (Tabla 1). Las ligeras diferencias encontradas en la secuencia de estas isoformas son responsables en definir las propiedades bioquímicas del músculo, y por tal motivo cada isoforma específica esta asociada con diferentes tipos de células musculares dentro de las distintas etapas del desarrollo. A pesar de esta variedad de isoformas, sólo las cuatro primeras enlistadas en la tabla 1 (MHC- β /lenta, MHC-2A, MHC-2X, MHC-2B) son las MHCs que predominan en los músculos esqueléticos adultos en diferentes especies de mamíferos, mientras que la MHC-emb y MHC-neo son las isoformas predominantes en el músculo esquelético en desarrollo (Schiaffino y Reggiani, 1996).

ISOFORMA	PATRON DE EXPRESIÓN
MHC-β/lenta	Músculo esquelético lento, músculo cardíaco (ventrículos).
MHC-2A	Músculo esquelético rápido.
MHC-2X	Músculo esquelético rápido.
MHC-2B	Músculo esquelético rápido.
MHC-emb	Músculo esquelético en desarrollo, musculatura mandibular, extraocular, husos musculares.
MHC-neo	Músculo esquelético en desarrollo, musculatura mandibular, extraocular, husos musculares.
MHC-α	Músculos mandibulares, extraoculares, musculatura cardíaca y husos musculares.
MHC-neo	Musculatura extraocular.
MHC-m	Musculatura mandibular (carnívoros).

Tabla 1. Isoformas de la cadena pesada de la miosina (MHC) y su patrón de expresión en los músculos estriados de los mamíferos (Adaptado de Schiaffino y Reggiani, 1996).

Los filamentos delgados, que se observan como una cuerda doble trenzada, se componen de la polimerización de una de las proteínas más ampliamente distribuidas en prácticamente todos los eucariontes, la actina. Esta molécula es una proteína globular conocida como actina-G, que al polimerizarse forma la llamada actina fibrilar o actina-F (Selby y Bear, 1956; Hanson y Lowy, 1963; Holmes, 1996; McGough, 1998). Además de la actina, los filamentos delgados están compuestos por dos proteínas reguladoras: la tropomiosina y el complejo de la troponina (Ebashi y Endo, 1968; Egelman y Orlova; 1995). La tropomiosina es una molécula larga formada por dos subunidades α -hélice entrelazadas, localizada a todo lo largo de los surcos formados por las dos hebras de los polímeros de la actina-F (Ebashi et al. 1969). La troponina es una proteína globular formada por tres subunidades (Mannherz y Goody, 1976), la llamada troponina T (TnT) cuya función principal es unirse a la tropomiosina; la troponina C (TnC) que tiene cuatro sitios de unión para el calcio; y finalmente la troponina I (TnI), encargada de inhibir la actividad enzimática de la miosina ATPasa (Figura 5).

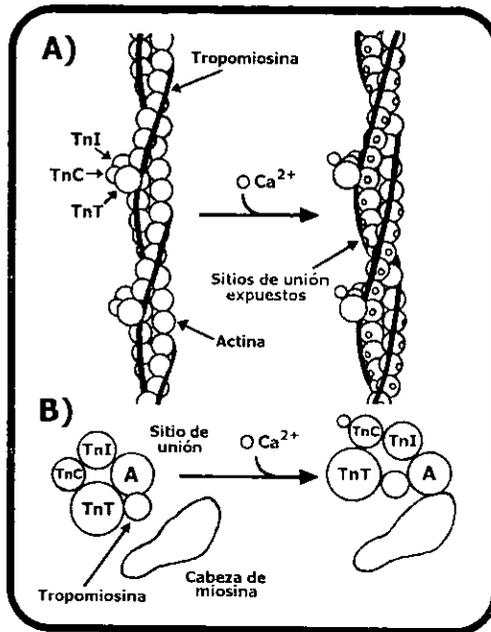


FIGURA 5. Esquema de la estructura molecular de la actina. A) y B) Asociación de la tropomiosina y la troponina con los filamentos de actina. A) La tropomiosina se une a lo largo de los filamentos de actina y en el músculo estriado se asocia con un complejo de tres troponinas: TnI, TnC y TnT. B) Vista transversal del arreglo de la actina y moléculas asociadas (Adaptado de Perry, 1996).

I. 3. CONTRACCION MUSCULAR

I. 3. 1. UNION NEUROMUSCULAR Y PLACA MOTORA

Una vez descrita la morfología del aparato contráctil es necesario señalar como se lleva a cabo el mecanismo de la contracción. En primer lugar, la fibra muscular se encuentra inervada por nervios motores. Distalmente, el nervio mielínico se ramifica en múltiples ramas amielínicas, cada una de las cuales inerva una fibra muscular y forma la llamada unidad motora. El punto de contacto altamente especializado y diseñado para la rápida transmisión del impulso nervioso desde el axón hasta la fibra muscular recibe el nombre de unión neuromuscular.

En la zona muscular, el sarcolema presenta múltiples invaginaciones, el sarcoplasma se dilata por la presencia de ribosomas, material granular y algunas mitocondrias, mientras que la membrana basal permanece intacta y recubriendo a la fibra en toda su extensión. Esta estructura particular se llama placa motora (Figura 6) (Guyton y Hall, 1998; XXVII).

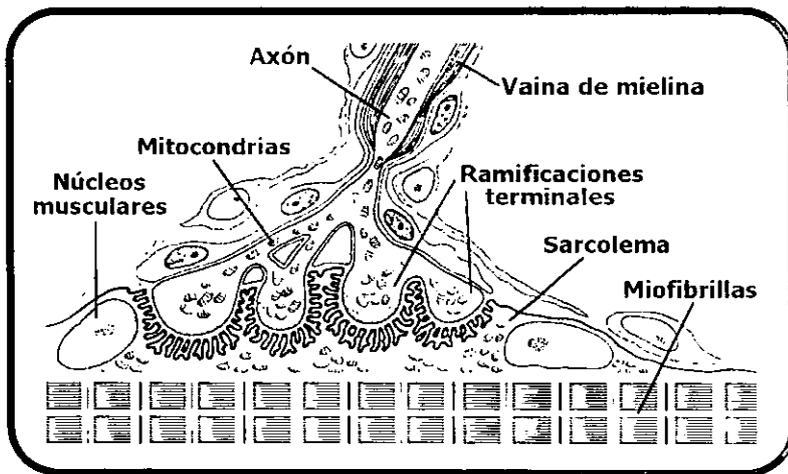


Figura 6. Sección longitudinal a través de la placa motora terminal (Adaptado de Guyton y Hall, 1998).

Desde un punto de vista funcional la placa motora comprende una zona presináptica que libera el neurotransmisor acetilcolina (ACh) y una zona postsináptica que posee en su membrana la molécula receptora de la ACh (receptor nicotínico)(Speralakis, 1995; Guyton y Hall, 1998). Existe, además, un sistema para la degradación del neurotransmisor constituido por un conjunto de enzimas esterasas, y con lo cual se impide que ocurra una contracción muscular continua.

El reclutamiento de las unidades motoras se basa en el Principio de Tamaño (Henneman, 1974), es decir, que las unidades motoras más pequeñas (presentes en fibras de sacudida lenta) y con el umbral de disparo más bajo son reclutadas en primer lugar durante una contracción muscular. Conforme se va requiriendo un

mayor desarrollo de fuerza, unidades motoras de mayor tamaño (presentes en fibras de sacudida rápida) van siendo reclutadas. Cuando la contracción voluntaria máxima es necesaria, todas las unidades motoras disparan en su frecuencia máxima (Kandel y Schwartz, 1997; IV; XVII)

I. 3. 2. ACOPLAMIENTO EXCITACION-CONTRACCION

La activación del proceso contráctil en cualquier músculo se lleva a cabo a través de una secuencia de eventos que de manera colectiva se conocen como el acoplamiento excitación-contracción (acoplamiento E-C). El acoplamiento E-C es un proceso altamente especializado de transducción de señal que utiliza membranas especializadas, uniones membranales y canales iónicos, localizados hacia el exterior o interior de la célula (Sperelakis, 1998) (Figura 7).

Esta activación comienza cuando un potencial de acción proveniente de una motoneurona llega a la unión neuromuscular y libera la ACh en la hendidura sináptica. La unión de la ACh con sus receptores nicotínicos sobre la placa motora adyacente despolariza localmente la membrana postsináptica a través de la apertura de canales iónicos, produciendo un potencial de acción sobre el sarcolema. El potencial de acción propaga rápidamente la despolarización en todo el sarcolema a través de un mecanismo similar a la generación del potencial de acción del sistema nervioso (Kandel y Schwartz, 1997). La propagación del potencial de acción hacia el interior de la fibra se logra vía el sistema especializado de membranas de los túbulos-T. Además, las triadas permiten una rápida comunicación entre el sarcolema extracelular/túbulos-T y el retículo sarcoplásmico interno. En la unión con las triadas, canales de calcio dependientes de voltaje en la membrana de los túbulos-T (también llamados sensores de voltaje o receptores de la dihidropiridina: DHPs) detectan la despolarización y la transducen en una señal para la apertura de canales de calcio (también llamados receptores de la rianodina: RyRs) sobre la membrana del retículo sarcoplásmico (XI; XIII; XXIII)(Figura 7).

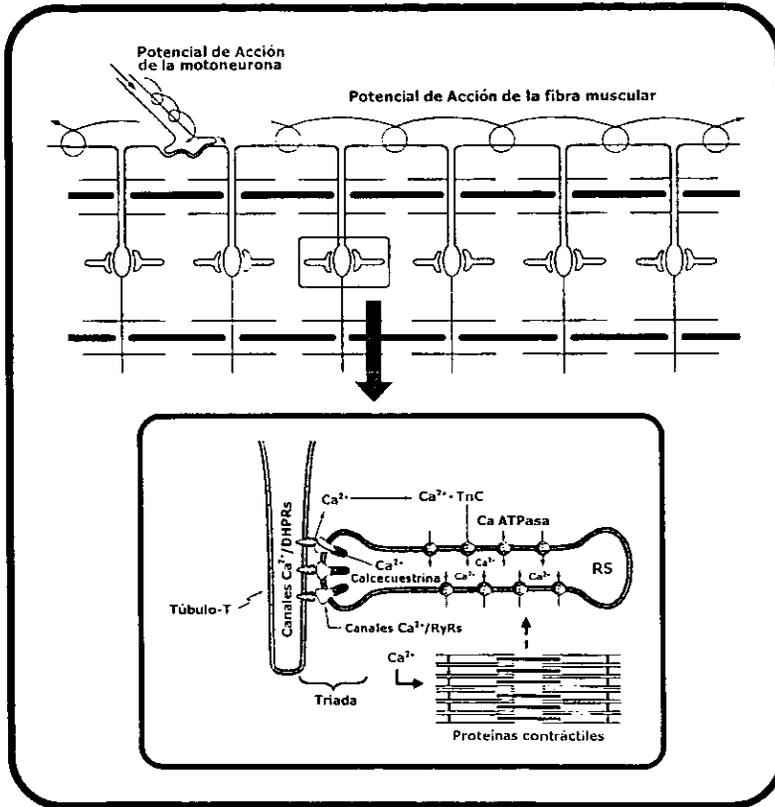


Figura 7. Esquema de la secuencia de eventos que ocurren durante el acoplamiento EC (Adaptado de Loeb y Gans, 1986; Sperelakis, 1998).

El mecanismo molecular de la interacción entre estos dos tipos de canal de calcio no se conoce por completo, pero es probable que este involucrado algún tipo de interacción alostérica. Los iones calcio liberados se difunden en el sarcoplasma y se unen a la troponina-C (TnC), ocasionando en ella un cambio conformacional que anula el efecto inhibitorio de la troponina sobre las proteínas contráctiles, actina y miosina (Figura 5). El acoplamiento E-C termina cuando el calcio citosólico regresa a sus niveles de reposo ($-0.1 \mu\text{m}$), por acción de las bombas de Ca^{2+} -ATPasa localizadas en una alta densidad sobre la membrana del retículo sarcoplásmico, en donde se une principalmente a la proteína de membrana

conocida como calsecuestrina (MacLennan y Wong, 1971; Sperelakis, 1998, Perry, 1996) (Figura 7).

De esta manera, la concentración citosólica del calcio se convierte en el enlace central entre la excitación del sarcolema y la activación de las proteínas contráctiles.

I. 4. MECANICA MUSCULAR

A pesar de que la contracción y relajación muscular pueden ser estudiados *in vivo*, la mayor parte del conocimiento del que se dispone acerca de su mecánica contráctil proviene de la descripción del comportamiento de este sistema a nivel experimental (Loeb y Gans, 1986; Pollard, 2000; VI).

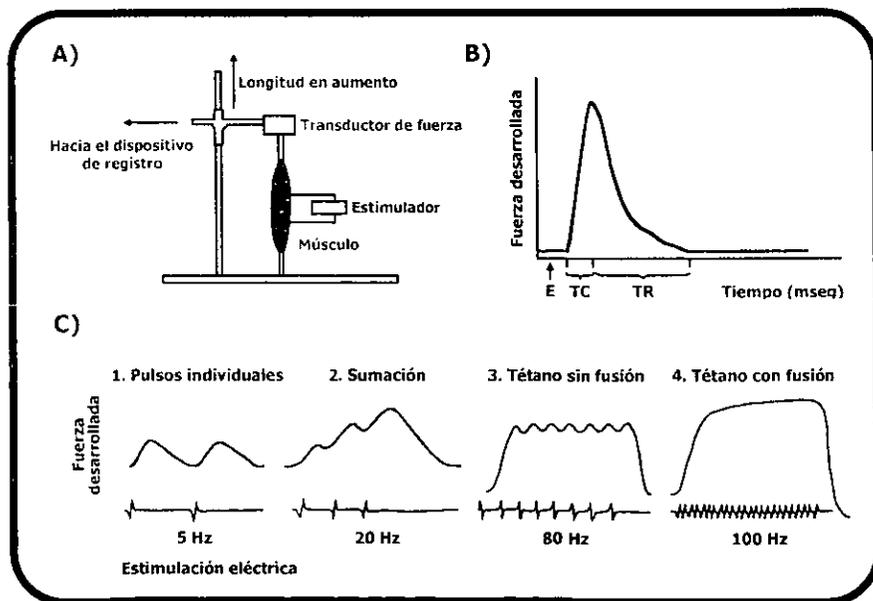


Figura 8. Registro de la mecánica muscular. A) Esquema del dispositivo para el registro de la actividad isométrica muscular. B) Sacudida única; aplicación del estímulo: E, tiempo de contracción: TC, tiempo de relajación: TR; C) Frecuencia de estimulación y tétanos (Adaptado de Kandel y Schwartz, 1997; X; XIV).

El término de contracción puede ser considerado como el estado muscular en donde la tensión es generada a través de un número de filamentos de actina y miosina. Dependiendo de la carga externa, su dirección, acción y magnitud, la contracción recibe diferentes nombres (XVII).

Durante el estudio de la contracción se puede verificar o no el acortamiento de sus fibras componentes. Cuando se genera tensión de manera constante a la par con el acortamiento del músculo, se habla de una contracción de tipo isotónica. Sin embargo, debido a la presencia de los elementos viscosos y elásticos localizados en serie con el mecanismo contráctil, es posible que la contracción ocurra con un gran desarrollo de fuerza pero sin que la longitud de todo el músculo disminuya apreciablemente, generándose una contracción de tipo isométrica (Sperelakis, 1998; Guyton y Hall, 1998).

Debido a que el sistema isométrico registra estrictamente los cambios en la fuerza de la propia contracción muscular, su empleo ha llevado a realizar las comparaciones de las características funcionales de los diferentes tipos musculares (Close, 1972).

El diseño experimental que ha permitido el estudio de la mecánica muscular consiste de un dispositivo donde se controla la longitud del músculo y se mide la fuerza que este desarrolla (Sperelakis, 1998) (Figura 8A). En este caso, la contracción del músculo se logra haciendo pasar un corto estímulo eléctrico a través de su terminal nerviosa o directamente sobre el propio músculo. La estimulación muscular de este tipo origina una contracción o sacudida única (Figura 8B), que dura una fracción de segundo y que es seguida de una relajación. Esta sacudida única representa la unidad elemental de la actividad muscular. El tiempo que media entre la aplicación del estímulo y el inicio de la sacudida única se le conoce como periodo de latencia ($\sim 2\mu\text{seg}$) (Figura 8B). Si la fibra muscular es estimulada por segunda vez, antes de que la primera sacudida haya terminado, se produce una segunda sacudida que se suma a la primera, dando un desarrollo de tensión mayor (sumación tetánica) (Figura 8C). Al aumentar las frecuencias de estimulación las respuestas individuales se suman, alcanzando una contracción

sostenida llamada tétano. Si la frecuencia de estimulación es lo suficientemente elevada a la respuesta mecánica se la denomina tétano completo (Figura 8C). En este punto se alcanza la tensión máxima, que corresponde a la del estado activo. Este tipo de contracción que se logra a nivel experimental generalmente no se da en una contracción aislada *in vivo* (Loeb y Gans, 1986; Sperlakis, 1998).

I. 4. 1. TEORIA DE LOS FILAMENTOS DESLIZANTES

La fuerza desarrollada por el músculo al contraerse isométricamente varía en función de su longitud inicial (IV; XV; XXVIII). Esta relación de longitud sarcomérica-fuerza isométrica activa es inusual en el sentido de que disminuye a cero en cuanto aumenta o decrece la longitud del músculo (Figura 9) y su explicación esta fundamentada en las teorías del filamento deslizante (Huxley y Niedergerke, 1954; Huxley y Hanson, 1954) y de los puentes cruzados (Huxley, 1957; Huxley y Simmons, 1971).

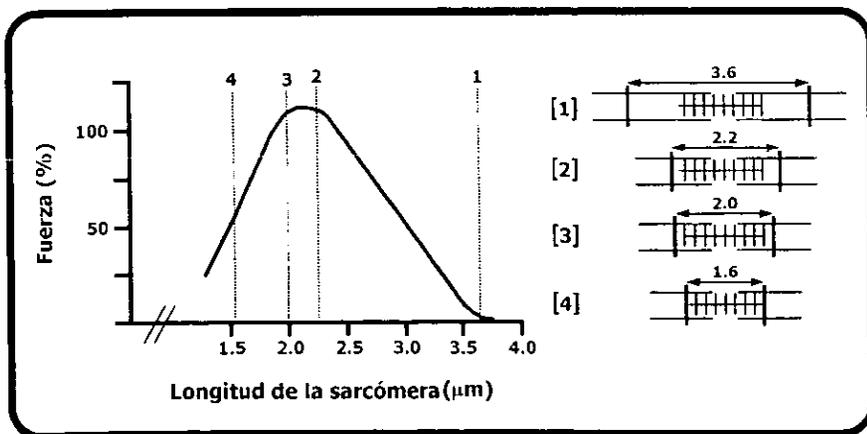


Figura9. Base estructural para la relación longitud sarcomérica fuerza isométrica activa (izquierda) y los correspondientes esquemas sarcoméricos (derecha) en los puntos cruciales (1-4) marcados sobre la curva longitud-fuerza (Adaptado de Gordon et al. 1966; XIV).

La teoría de los filamentos deslizantes señala que durante la contracción, ocurre un deslizamiento de los filamentos de actina sobre los filamentos de miosina (Huxley y Niedergerke, 1954; Huxley y Hanson, 1954), permaneciendo constante la longitud de cada filamento y generándose fuerza en cada punto de traslape, ambos filamentos son libres de interdigitarse y deslizarse uno sobre el otro. En esta teoría se entiende que la habilidad para generar la fuerza isométrica es proporcional a la extensión del traslape o sobreposición de los miofilamentos (Volkman y Hanein, 2000; Houdusse y Sweeney, 2001; V; XXIX)(Figura 10).

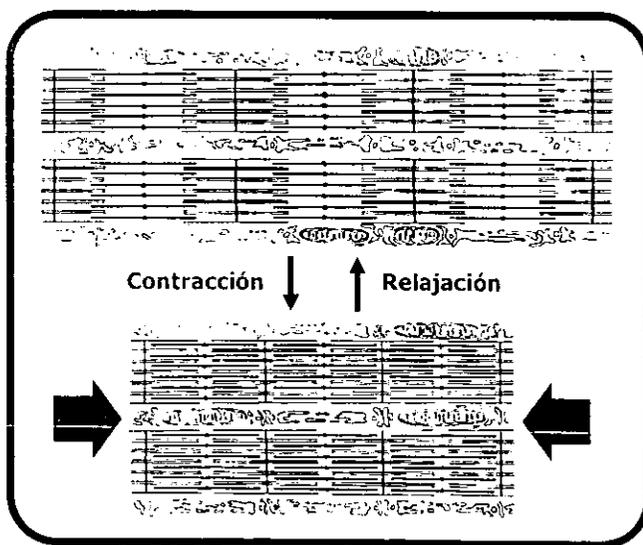


Figura 10. Representación esquemática mostrando la interacción de los filamentos gruesos y delgados durante la relajación y contracción del músculo esquelético (Adaptado de Loewy y Siekevitz, 1969).

Otra propiedad importante dentro de las características fundamentales del desempeño muscular es la relación entre la fuerza desarrollada y la velocidad de acortamiento (Sperelakis, 1998; IX). La velocidad (V) en la cual un músculo se acorta varía inversamente con la fuerza del músculo (F) (Figura 11). En general, entre más ligera sea la carga de un músculo, más rápidamente desarrollara tensión

y mayor será su acortamiento. A medida que se aumenta la carga disminuye tanto la velocidad inicial como la magnitud de acortamiento.

Esta relación entre la fuerza muscular y la velocidad de acortamiento de las fibras, se expresa generalmente con la ecuación de Hill. El modelo muscular de Hill captura quizás el 90% de lo que es relevante para el organismo a nivel biomecánico con una simple ecuación hiperbólica (Aidley, 1989; Sperlakis, 1998).

La forma genérica de esta ecuación es dada por:

$$[F_m + a][V_m + b][F_{m,0} + a] = b;$$

donde:

F_m= Fuerza muscular instantánea,

V_m= Velocidad muscular instantánea,

F_{m,0}= Fuerza muscular isométrica en la longitud de reposo ($l_{m,0}$),

a, b= Constantes determinadas empíricamente y depende de la especie de interés, así como del tipo de fibra empleado.

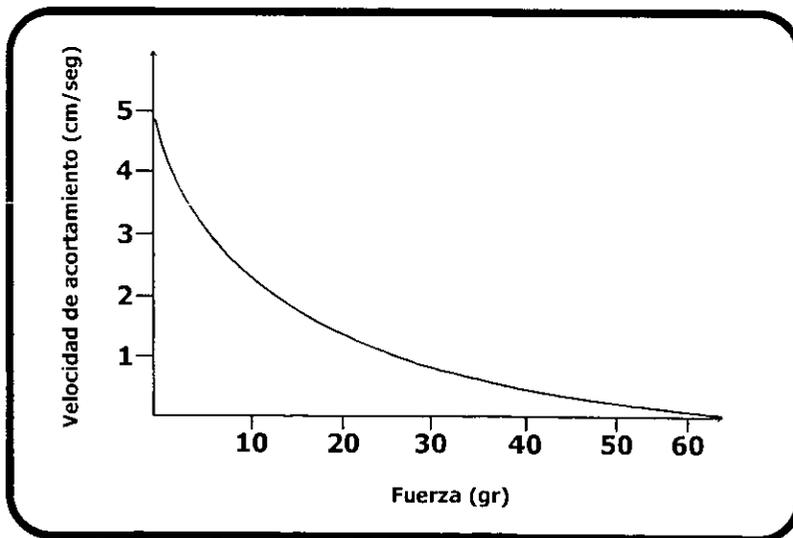


Figura 11. Relación fuerza-velocidad. Al graficar la velocidad inicial de acortamiento muscular contra diversas cargas aplicadas a un músculo, se obtiene una curva continua decreciente (Adaptado de Sperlakis, 1998; IV).

filamento de actina (Figura 5). Cuando las cabezas se adhieren a un sitio activo, se generan cambios profundos en las fuerzas intramoleculares entre la cabeza y el brazo del puente cruzado. El nuevo alineamiento de las fuerzas ocasiona que la cabeza se incline hacia el brazo y arrastre el filamento de actina junto con él. Este movimiento de inclinación es conocido como el movimiento de poder (power stroke). Inmediatamente después de la inclinación, la cabeza automáticamente se desprende del sitio de adhesión, para posteriormente retomar su orientación perpendicular normal. En esta posición se enlaza con un nuevo sitio activo más lejano del filamento de actina; y nuevamente, la cabeza se inclina para causar un nuevo movimiento de poder, haciendo que el filamento de actina se mueva otro paso (Geeves, 1991; Guyton y Hall, 1998; Houdosse y Sweeney, 2001)(Figura 12). De esta manera, las cabezas de los puentes cruzados se doblan y adelantan, y paso a paso caminan a lo largo del filamento de actina, jalando los extremos del filamento delgado a lo largo de la superficie del filamento de miosina.

I. 5. METABOLISMO MUSCULAR

Al igual que muchas células del cuerpo, el tejido muscular esquelético basa su función en el aporte energético proveniente del compuesto fosfatado de alta energía, el ATP. Sin embargo, existe una capacidad limitada para almacenar ATP en la célula y en niveles de trabajo máximo esta reserva disminuye en segundos. Por tal motivo la célula emplea tres vías que le permiten restaurar su contenido de ATP, la contribución y secuencia temporal de cada una de ellas depende en parte de la intensidad de la contracción (Bray, 1992; I; XX; XXII).

La vía más usada durante el inicio de la actividad física combina el ADP con la fosfocreatina (PCr) (Figura 13) para producir ATP y creatina, en la conocida reacción de Lohmann. Sin embargo, este sistema de recarga también tiene un límite para aportar ATP y cuando esto ocurre, el cuerpo debe activar otros procesos biológicos que realicen esta función (Sperelakis, 1998; II; XXI; XXVIII).

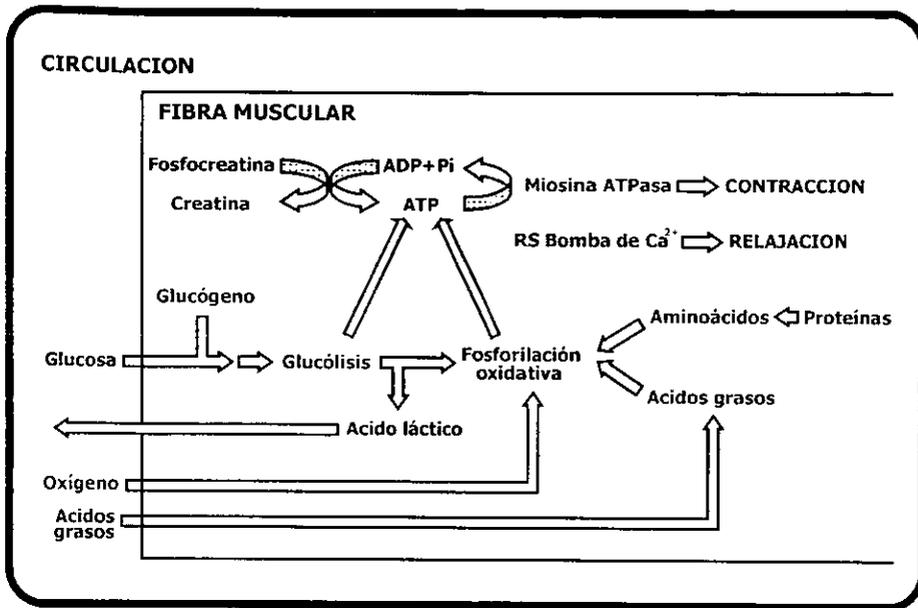


Figura 13. Esquema de la energética y metabolismo en el músculo esquelético (Adaptado de Vander et al. 1980; XXVIII).

En la glucólisis anaerobia, la célula muscular es capaz de resintetizar rápidamente ATP por medio de la degradación de carbohidratos (glucosa, glucógeno)(Figura 13). El ácido pirúvico que se genera durante la glucólisis entra subsecuente al sistema oxidativo de manera competitiva con metabolitos provenientes básicamente del catabolismo de ácidos grasos (XXVII). La posterior reducción del piruvato conduce a un aumento en la concentración plasmática y muscular de ácido láctico, haciendo que esta vía importante para el aporte de energía en actividades breves y vigorosas, se vea limitada por las alteraciones que trae consigo el lactato sobre la maquinaria contráctil (Gleeson, 1996; XXVIII).

La glucólisis anaerobia puede considerarse un proceso en sí mismo o un precursor de la fosforilación oxidativa, la tercer vía empleada para aportar energía a la célula. La participación del metabolismo aeróbico depende de la disponibilidad celular de oxígeno, así como del contenido de citocromos y mioglobina. No obstante, a pesar de que el sistema aeróbico toma el control en las actividades

físicas de muy larga duración, la vía anaeróbica continúa aportando una pequeña cantidad de ATP y el ácido láctico presente en la circulación puede ser tomado por otros órganos y usado como un combustible o puede ser extraído por el hígado como un precursor para la síntesis de glucosa (ciclo de Cori), por lo que no se acumula al grado que ocurre en niveles elevados de actividad anaeróbica (Gleeson, 1996).

En términos de eficiencia energética, el proceso aeróbico tiene un mejor desempeño en comparación con la glucólisis anaeróbica, debido a que por cada molécula de glucosa empleada se generan entre 36 a 38 moléculas de ATP en el sistema aeróbico, por solo dos ATP producidos de forma anaeróbica. Otra ventaja que tiene el metabolismo aeróbico es su capacidad de utilizar cualquiera de los tres grupos alimenticios básicos (carbohidratos, lípidos y proteínas) para la producción de energía (XXI; XXIII).

Cabe señalar que el ATP generado durante las oxidaciones celulares, glucólisis o fosforilación oxidativa, reacciona con la creatina formando grandes cantidades de PCr (Wilkie, 1968). Por ello, la PCr actúa como una batería, almacenando energía y recargándose por sí misma cuando el músculo está en reposo. Posteriormente, la PCr recién formada actúa como un acarreador de energía que transporta grupos fosfato desde las mitocondrias hacia la maquinaria contráctil, donde restaura el ATP (Bray, 1992).

I. 6. TIPOS DE FIBRAS MUSCULARES

El cuerpo de un animal se compone de una variedad de músculos esqueléticos con una considerable variación en cuanto a su energética, lo cual se manifiesta en velocidades de contracción distintas y por ello en una variedad de tipos de fibras especializados para tareas particulares (Close, 1964; Loeb y Gans, 1986; Sperelakis, 1998; VII; XII; XXIV).

En los mamíferos, se han identificado tres tipos principales de fibras musculares, reconocidos y nombrados de acuerdo con sus propiedades contráctiles y metabólicas (Pette y Staron, 1999; II; VII; XII; XVI; XVII; XXI).

Fibras oxidativas lentas o fibras Tipo I: Este tipo de fibras contiene una isoforma de miosina con baja actividad ATPasa y por ello su velocidad de contracción es lenta (Fibras de sacudida lenta; ~60-120mseg). Estas células están especializadas para la actividad continua y de larga duración. Los músculos con este tipo de fibras, se encargan de mantener un tonus, es decir, un estado de tensión leve y constante. A menudo sus motoneuronas están activas a una frecuencia baja de disparo. La actividad asincrónica de sus unidades motoras tiende a prevenir la fatiga que de otra manera podría resultar de su actividad. Las células de este tipo de fibra son delgadas y con buen aporte capilar para el eficiente intercambio de gases. La alta concentración de mitocondrias y mioglobina les permite desempeñarse bien dentro del metabolismo aeróbico y prefieren usar lípidos como su fuente de energía. Estas fibras son usadas cuando se necesita una producción sostenida de fuerza, por ejemplo en el control de la postura o durante una maratón.

Fibras glucolítico-oxidativas o fibras tipo 2A (FOG): Fibras que poseen una rápida velocidad de contracción (Fibras de sacudida rápida resistentes a la fatiga; ~10-50mseg), así como una actividad miosina ATPasa alta. Este tipo de fibras se recluta de forma progresiva conforme el esfuerzo adicional va siendo requerido, en contracciones intensas de actividad sostenida y de corta duración, pero al igual que las anteriores continúan siendo muy resistentes a la fatiga. Sus motoneuronas muestran rafagas de actividad intermitente. Estas células son delgadas (superficie alta en relación a su volumen) y con un buen aporte capilar para el eficiente intercambio gaseoso. Las fibras del tipo 2A están diseñadas para el metabolismo aerobio y pueden utilizar como fuente de energía glucosa o lípidos. Este es el propósito general de las fibras musculares que dan el extremo en el desempeño atlético, sin embargo estas fibras son energéticamente más costosas de operar que las del tipo 1.

Fibras glucolíticas rápidas o fibras tipo 2B (FG): Fibras que tienen una velocidad de contracción rápida (Fibras de sacudida rápida fatigables) y una actividad miosina ATPasa alta. Estas solamente son reclutadas para esfuerzos máximos y breves, además de ser fácilmente fatigables. Sus motoneuronas transmiten descargas ocasionales de muy alta frecuencia. Estas células son grandes y con una capilaridad limitada que retrasa el aporte de oxígeno y la remoción de metabolitos. Tienen muy pocas mitocondrias y poca mioglobina, lo cual les hace ver en apariencia blancos. El ATP que es generado por estas fibras proviene de la glucólisis anaerobia. Este tipo de fibras son las que posee un corredor de 100 metros y aquellos atletas entrenados en actividades similares donde no se requiere un esfuerzo sostenido.

Aunque la mayoría de los músculos presenta una combinación de estos tipos de fibras, uno sólo de ellos puede ser el que predomine. El patrón de expresión genética dentro de cada célula muscular esta gobernado por el patrón de disparo de su motoneurona. Todas las células en una unidad motora se contraen al unísono y todas pertenecen al mismo tipo de fibra (Bray, 1992; Kandel y Schwartz, 1997).

Sin embargo, además de estos tres tipos de fibras, se ha identificado en una variedad de músculos de vertebrados (por ejemplo: *rectus abdominus* e *ileoibularis* de la rana; músculos extraoculares de mamífero) un tipo de fibra de contracción lenta con funciones tónicas y que no responde con una sacudida al ser estimulado eléctricamente, debido a que no poseen el mecanismo generador del potencial de acción. Este tipo de fibra puede ser estimulada al aumentar el potasio externo, produciendo una contractura sostenida. El diámetro de las fibras lentas es usualmente menor en comparación con las fibras de sacudida, además de que exhiben un arreglo miofibrilar menos distintivo (Sperelakis, 1998).

I. 7. DESARROLLO DEL SISTEMA MUSCULAR ESQUELÉTICO

Durante el desarrollo embrionario temprano y siguiendo una secuencia rostro caudal a lo largo del tubo neural y la notocorda, se generan, a partir de una población heterogénea de células del mesodermo somático, las células que van a formar parte del sistema muscular esquelético (Figura 14). Aún antes de que aparezcan los compartimientos del dermamiotomo y del esclerotomo, se establecen en cada somita dos linajes miogénicos generadores de los mioblastos. Las células en la región dorsomedial dan origen a los músculos paraxiales (músculos intervertebrales y paravertebrales), mientras que las células en la región ventrolateral migran hacia la pared corporal y hacia los brotes de los miembros (Ordahl y Le Douarin, 1992).

Dentro de la etapa del desarrollo fetal, los mioblastos en proliferación que se han establecido ya en sus sitios de diferenciación se fusionan para formar los miotubos, células alargadas y multinucleadas que ya no se dividen (Goldspink, 1980; XXX) (Figura 14).

El primer grupo de mioblastos que migran es un pequeño número de miotubos primarios que se extienden a toda la longitud del futuro músculo y de esta manera definen la forma, origen e inserciones de éste. Es importante señalar que los mioblastos de esta primera migración tienden a formar principalmente fibras musculares lentas, mientras que las células de migraciones subsecuentes tienden a formar principalmente fibras musculares rápidas (Vanswearingen y Lance-Jones, 1995). Los miotubos secundarios que constituyen el volumen principal de un músculo se originan de la migración posterior de mioblastos y utilizan a los miotubos primarios como estructuras guía para su crecimiento hacia los tendones.

Este evento demuestra que el desarrollo muscular se caracteriza por la diferenciación asincrónica de generaciones sucesivas de fibras que exhiben diferentes perfiles en cuanto a las isoformas de la MHC (Figura 15). Además, toda la diversidad de mioblastos que aparece desde las primeras etapas del desarrollo

muscular es muy importante en determinar qué tipo de fibras tendrá cada músculo en particular, en su desarrollo posterior (Stockdale, 1992).

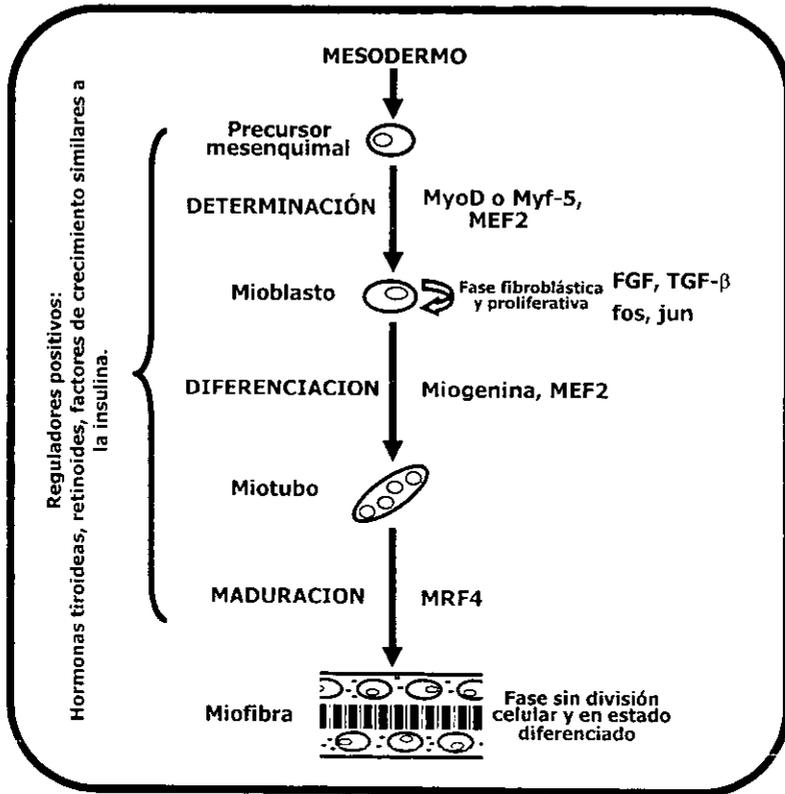


Figura 14. Principales eventos y factores regulatorios implicados en la miogénesis y posterior diferenciación del tejido muscular esquelético. Los factores de transcripción específicos del músculo incluyen (a) la familia del factor de determinación miogénica (MyoD), el cual comprende MyoD, MEF-5, miogenina y MRF-4, y (b) el factor 2 de unión específico del miocito (MEF2). Los productos de oncogenes (e. g. fos, jun) y factores de crecimiento (e. g. FGF, TGF-β) actúan de manera antagonista a los reguladores, deteniendo el ciclo celular y reprimiendo la expresión miogénica (Adaptado de Dauncey y Gilmour, 1996; Brameld et al. 1998).

En el periodo perinatal, ocurre la diversificación de las fibras musculares, caracterizada ésta por la aparición de las isoformas adultas de la MHC rápida y por la emergencia de los tipos de fibras definitivos. No obstante, en etapas posteriores de la vida postnatal puede haber cambios en el tipo de fibra y en el perfil de isoformas de la MHC (I ↔ IIA ↔ IIX ↔ IIB) (De Nardi et al. op. cit.), como resultado de cambios en la actividad contráctil, el estatus hormonal y la nutrición

(Rowe, 1968). Las hormonas tiroideas y las señales neurales afectan la transición de las isoformas durante el desarrollo. Las hormonas tiroideas regulan la transición de las isoformas de miosina de neonatales a adultas durante el desarrollo normal, también aumentan la conversión de las fibras lentas a rápidas postnatalmente en una forma específica del músculo (D'Albis y Butler-Browne, 1993). La transición postnatal de la MHC-neonatal a la MHC rápida adulta es alterada en ausencia de la hormona tiroidea (Butler-Browne et al. 1984).

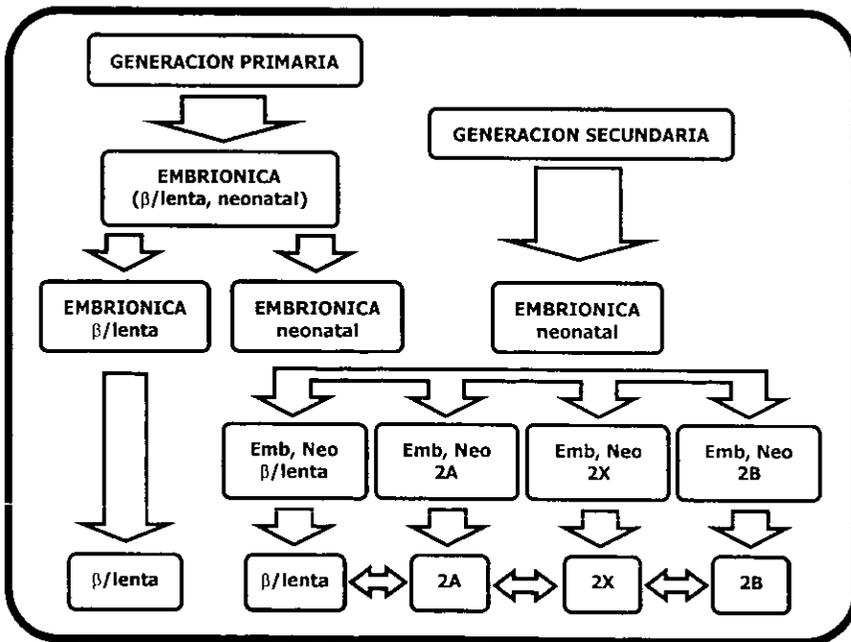


Figura 15. Diagrama de las diferentes etapas en la diversificación de los tipos de fibras en el músculo esquelético de rata, determinado por su patrón de expresión de las isoformas de la MHC. Dos etapas principales son aparentes. La primera, ocurre durante el desarrollo fetal y se caracteriza por la diversificación de las fibras de la generación primaria dentro de las fibras que expresan MHC-β/lenta y MHC-neo. La segunda, que ocurre alrededor del nacimiento, se caracteriza por la emergencia de las isoformas MHC-2A, MHC-2X y MHC-2B. Emb: embrionica; Neo: neonatal (Adaptado de Schiaffino y Reggiani, 1996).

Las señales nerviosas tienen un marcado impacto sobre el crecimiento y diferenciación de la fibra muscular durante el desarrollo embrionario, en particular, sobre las fibras secundarias rápidas o lentas. Así mismo, una proporción de las fibras primarias desaparecen en ausencia de inervación. Sin embargo, el efecto de

la denervación varía de acuerdo a la etapa embrionaria en que se presenta (Harris et al. 1989).

Después de que la diferenciación embrionaria ha concluido, el número de fibras musculares no se incrementa y, por lo tanto, el crecimiento post-embrionario ocurre únicamente por un aumento en el tamaño de las fibras musculares (Goldspink, 1962, Rowe y Goldspink, 1969; Stickland y Goldspink, 1975). La cantidad de miofibrillas en cada fibra muscular puede incrementar desde 50 en un miotubo hasta 1000 en una fibra completamente madura. A lo largo de este crecimiento muscular, tanto el RS y los túbulos T, incrementan en la misma proporción.

Se ha propuesto que los estímulos que promueven la síntesis de proteínas en la fibra muscular para producir más miofibrillas están relacionados con el aumento en la carga de trabajo impuesto sobre la fibra. Conforme el animal crece se vuelve más pesado y más activo, y con ello serán usadas más fibras musculares y algunas otras serán reemplazadas. De esta manera, las fibras en crecimiento se adaptaran produciendo más miofibrillas y podrán generar más fuerza para soportar la carga de trabajo extra (Goldspink, 1970).

Además de que las fibras musculares incrementan su volumen postnatalmente, al alcanzar cierto tamaño crítico éstas comienzan a dividirse en forma longitudinal, ocasionando una subdivisión de la masa miofibrilar durante el crecimiento permitiendo que sean añadidos nuevos sarcómeros a lo largo de las miofibrillas y en consecuencia a todo lo largo de las fibras musculares (Goldspink, 1970, 1971).

Durante la fase rápida del crecimiento post-natal las proteínas musculares se reciclan más rápidamente (Goldspink y Goldspik, 1977) y poco después del nacimiento existe una elevada tasa de incorporación de aminoácidos en proteínas, y de adenosina en actina (Griffin y Goldspink, 1973). Sin embargo, con el aumento de la edad el reciclaje proteínico es más lento y el crecimiento muscular se reduce paralelamente. Estas tasas basales de síntesis y degradación proteínica pueden ser alterados por el ejercicio o por una variedad de procedimientos experimentales

(Goldberg y Dice, 1974) conduciendo a una acumulación de proteínas en las regiones donde están creciendo las fibras.

I. 8. NUTRICION, DESNUTRICION Y MALNUTRICION

En general el desarrollo de los seres vivos consiste de una serie de procesos en donde los tejidos presentan crecimiento y diferenciación celulares. Todos los cambios que ocurren a lo largo del desarrollo requieren de grandes cantidades de energía metabólica, la cual es proporcionada por los alimentos. Por tal motivo es muy importante que durante esta etapa de la vida del organismo éste reciba una alimentación adecuada tanto en cantidad como en calidad (Winick, 1979).

Generalmente, cuando un animal ingiere una dieta que es escasa en cantidad de nutrientes este presenta desnutrición. En cambio, cuando la calidad de uno o más componentes de la dieta es baja se habla de una malnutrición (Wilson et al. 1979).

En el humano, durante los periodos de crecimiento rápido, que incluyen: los nueve meses *in utero* (período fetal), el primer año después del nacimiento (infancia), la etapa de transición entre la niñez y la adolescencia, así como durante el embarazo y la lactancia, se requieren cantidades mayores de energía para la producción de tejidos. Sin embargo, debido a que durante el embarazo existe una demanda extra de nutrientes y energía para la síntesis aumentada de los tejidos materno y fetal, es especialmente en esta etapa cuando aumenta la vulnerabilidad del individuo hacia la privación nutricional (Winick, 1979).

Los ajustes metabólicos asociados con el embarazo sirven como salvaguardas fisiológicos, que protegen al cuerpo materno y el desarrollo fetal. Por tal motivo, la ingestión y el gasto de energía durante este período deben de estar cuidadosamente regulados con el objetivo de promover un patrón satisfactorio en la ganancia de peso (Wilson et al. 1979).

A lo largo del primer año, particularmente durante la infancia temprana, la necesidad de nutrientes por kilogramo de peso corporal es muy elevada, y la leche

materna constituye una de las fuentes más importantes para el rápido crecimiento que se efectúa en esta etapa. Sin embargo, con el fin de satisfacer las necesidades de crecimiento del infante, el patrón en la dieta debe ser ajustado en calidad y variedad de alimentos. Conforme el niño alcanza más edad y aumenta su tamaño corporal, crece la necesidad total de nutrientes, a pesar de que declinan los requerimientos basados en el peso corporal declinan (Wilson et al. 1979).

Cada uno de los nutrientes administrados en la dieta juega un papel muy importante para el desarrollo de los mamíferos, incluyendo al hombre. La necesidad de proteína durante el embarazo aumenta considerablemente. La función principal de los carbohidratos es proporcionar energía al organismo, aunque también contribuyen en la formación de algunas enzimas. Las grasas también son compuestos energéticos, cuya función principal es contribuir al mantenimiento del almacén de glucógeno en el hígado, además de que participan en la formación de algunas hormonas y vitaminas (Wilson et al. 1979).

La proporción requerida de cada uno de estos nutrientes varía en función de la etapa del desarrollo y de la especie de animal. La rata, por ejemplo, requiere de una mayor cantidad de carbohidratos que de grasas durante su desarrollo embrionario, mientras que durante la lactancia esta relación se invierte. En cambio la ingestión de proteínas es de gran importancia durante ambas etapas del desarrollo (Winick, 1979).

Cuando un organismo recibe un aporte insuficiente, en cantidad (desnutrición) o en calidad (malnutrición), de alguno o de todos estos compuestos durante su desarrollo embrionario y/o postnatal temprano, presentará alteraciones anatómicas, funcionales y conductuales de consideración durante toda su vida (Morgan et al. 1978; Goldspink y Ward, 1979; Lopes et al. 1982; Morgan et al. 1993; Desai y Hales, 1997).

El músculo esquelético constituye la mayor reserva de proteínas de un organismo animal, por lo cual no es sorprendente que numerosos investigadores se hayan interesado en estudiar las alteraciones que produce una alimentación deficiente sobre este tejido.

ANTECEDENTES

Durante el desarrollo prenatal y a lo largo de la vida postnatal temprana, el sistema muscular esquelético experimenta cambios rápidos y profundos en la composición de sus sistemas contráctiles, regulatorios y productores de energía (Goldspink, 1962; Kendrick-Jones y Perry, 1967). A lo largo de estas etapas se dan cambios marcados en la nutrición, el estatus endocrino, la actividad motora y el ambiente térmico, ejerciendo profundos efectos regulatorios sobre el desarrollo del músculo a nivel celular y molecular, por lo que se les considera como los periodos críticos del desarrollo (Dauncey, 1995; Symons et al. 1995). Cualquier proceso que ocurra durante estos periodos es susceptible de sufrir alguna alteración particular cuando existe una ingesta inadecuada en la calidad o en la cantidad de los nutrientes que recibe la madre a lo largo del embarazo (Winick y Noble, 1966; Bedi et al. 1982).

La musculatura voluntaria participa en el desempeño de distintas actividades, utilizando vías energéticas diferentes de acuerdo al tipo de contracción que realiza, por tal motivo las características morfológicas, anatómicas, fisiológicas y bioquímicas del músculo se encuentran relacionadas con el tipo de fibras que lo constituyen (Goldspink, 1980). Sin embargo, el funcionamiento y desarrollo adecuados de los diferentes tipos de fibras musculares depende, en gran medida, del correcto estado nutricional del individuo.

Una alimentación deficiente en edades tempranas altera el desarrollo del sistema muscular, provocando no sólo una disminución en el peso de los músculos (Rowe, 1968; Bedi et al. 1982; Dwyer y Stickland, 1992; Desai y Hales, 1997; Betanzos, 1999), lo cual posiblemente esta relacionado con una reducción permanente e irreversible en el contenido de ADN en el tejido muscular (Winick y Noble, 1966), sino también podría estar asociado a alteraciones tardías y duraderas en el diámetro, longitud y número de fibras musculares (Bedi et al. 1982; Goldspink y Ward, 1979). Asimismo es factible observar que cambian las proporciones relativas de los tipos de fibras (lentas > rápida) (Haltia et al, 1978;

Howells y Jordan, 1978), esto es, se presenta un mayor número de fibras de contracción lenta que de contracción rápida y disminuye la actividad de las enzimas oxidativas (Taskar & Turpule, 1964; Raju, 1975; Howells y Jordan, 1978). Mientras que la actividad glucolítica aumenta, sugiriendo que el número o el área en sección transversa de las fibras rápidas glucolítico-oxidativas también aumenta (Raju, 1975). Todas estas modificaciones que se presentan en las fibras les ocasionan una mayor susceptibilidad a la fatiga, factor que posiblemente contribuye con las alteraciones reportadas en el desempeño motor.

Las alteraciones provocadas por la desnutrición perinatal sobre las características histológicas y metabólicas de los músculos rápidos y lentos son permanentes, mientras que si ésta se produce fuera de este período ocasiona alteraciones similares, pero que pueden ser reversibles (Stickland et al. 1975; Goldspink y Ward, 1979; Bedi et al. 1982; Daw et al. 1988). La disminución en la cantidad de fibras musculares reportada en los animales cuyas madres estuvieron sometidas a desnutrición durante los periodos de gestación y lactancia (humanos: Montgomery, 1962; Winick y Noble, 1966; borregos: Swatland y Cassens, 1973; ratas: Bedi et al. 1982), persiste a pesar de la rehabilitación subsecuente, lo cual revela que al igual que en otros órganos del cuerpo, en el sistema muscular esquelético, la alimentación deficiente retrasa algunos procesos de diferenciación claves en estas etapas del crecimiento (Brozanski et al. 1991; Ward y Stickland, 1991; Harrison et al. 1996). Por otra parte, la reducción en el diámetro y la longitud de las fibras musculares de los animales alimentados con dietas deficientes se ha asociado con la disminución de la síntesis proteínica (Goldspink y Ward, 1979), y con la disminución del oxígeno disponible debido a una inadecuada capilaridad (Ardawi et al. 1989, Ward y Stickland, 1991).

Se ha sugerido, también, que el efecto de una nutrición deficiente sobre el desarrollo muscular se debe al tipo de fibra presente en un músculo determinado (Daw et al, 1988), porque los músculos con un contenido relativamente alto de fibras de sacudida lenta sufren un daño mucho menor que los músculos rápidos con la desnutrición materna (Howells et al. 1977; Bedi et al. 1982). La razón de

este efecto desproporcionado de acuerdo al tipo de fibras, parece deberse a la posible relación existente entre la velocidad de la sacudida de una fibra y su origen generativo, por el hecho de que los miotubos primarios que constituyen a las fibras lentas (Kelly y Rubinstein, 1986) son más resistentes a la desnutrición prenatal y su número no está afectado por la desnutrición materna, en comparación con las fibras rápidas (Wigmore y Stickland, 1983; Handel y Sticklnad, 1987; Wilson et al. 1988; Ward y Stickland, 1991).

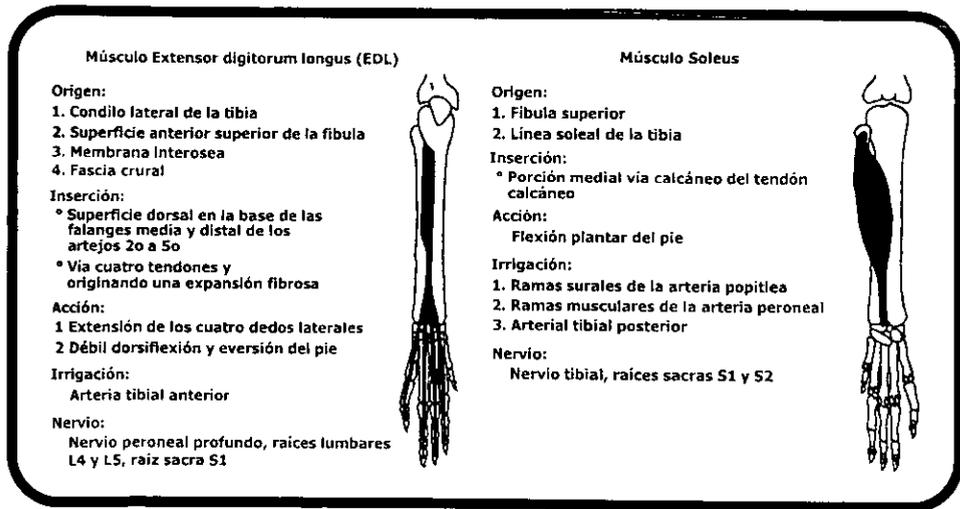


Figura 16. Datos generales de los músculos extensor digitorum longus (EDL) y soleus (SOLEO) ubicados en la extremidad inferior de la rata (Adaptado de Popesko et al. 1992)

Posiblemente la desnutrición provocada después del destete, no afecta de forma permanente a las fibras musculares (Stickland y Goldspink, 1975; Goldspinky y Ward, 1979; Bedi et al. 1982; Daw et al. 1988), debido a que el número de las células musculares ya ha sido establecido durante el desarrollo neonatal (Goldspink, 1962). No obstante, un régimen nutricional más severo, por ejemplo: 50% de la cantidad *ad libitum* en el cerdo de guinea durante la gestación (Ward y Stickland, 1993), 30% durante la gestación en rata (Wilson et al. 1988) o 50% durante la gestación y lactancia en la rata (Bedi et al. 1982), causan una reducción en el número de fibras en el músculo soleo, de contracción lenta, pero a

un menor grado en comparación con la reducción observada en los músculos rápidos.

Sin embargo, a pesar de que recientemente se han realizado experimentos en nuestro laboratorio sobre la actividad contráctil de los músculos gastrocnemio (músculo con una población mixta de fibras) y tibial anterior (músculo rápido) de ratas previamente desnutridas durante la gestación y lactancia, se carece de datos experimentales que proporcionen información, en forma comparativa, acerca de las alteraciones provocadas por una alimentación deficiente en cantidad o calidad sobre las características contráctiles de músculos en desarrollo, que en el adulto presentan una sacudida lenta o sacudida rápida exclusivamente; como es el caso de los músculos *extensor digitorum longus* y soleo, seleccionados en este estudio (Figura 16). Por tal razón el presente trabajo pretende lograr los siguientes objetivos:

OBJETIVO GENERAL

Determinar el efecto que provoca una alimentación perinatal deficiente en cantidad (desnutrición) o calidad (malnutrición) sobre la actividad contráctil de los músculos *extensor digitorum longus* (EDL, rápido) y *soleus* (SOL, lento) de la rata, *Rattus norvegicus*, en desarrollo.

OBJETIVOS PARTICULARES

1.- Determinar el efecto que produce la desnutrición o la malnutrición perinatales sobre los siguientes parámetros morfométricos: peso corporal, peso y longitud de los músculos EDL y SOL de ratas con distintas edades postnatales.

2.- Determinar las posibles alteraciones que produce la desnutrición o la malnutrición sobre la contracción isométrica simple (fuerza máxima, tiempo de contracción y tiempo de relajación) de los músculos EDL y SOL de ratas con distintas edades postnatales.

3.- Establecer los posibles cambios que produce la desnutrición y la malnutrición sobre la respuesta isométrica tetánica de los músculos EDL y SOL de ratas con distintas edades postnatales.

4.- Determinar el índice de fatigabilidad de los músculos en observación, después de su estimulación con una frecuencia de 100 Hz durante 10 segundos.

5.- Comparar las posibles alteraciones ocasionadas en la contracción de los músculos EDL y SOL, por la desnutrición y malnutrición.

METODOLOGIA

Durante este estudio se utilizaron crías de ratas albinas (*Rattus norvegicus*) de la variedad Wistar sometidas a deficiencias alimenticias durante el periodo perinatal. El grupo de ratas hembras fue obtenido del Bioterio General del CINVESTAV, tratadas con una alimentación adecuada y desparasitadas desde su llegada al laboratorio y hasta alcanzar un peso de 250-300 g. El grupo de ratas fue separado en tres lotes:

El primer lote consistió de ratas control (n=4), alimentadas *ad libitum* durante toda la etapa experimental; en el segundo lote se provocó desnutrición a las ratas (n=4) aportando a su dieta sólo el 50% del alimento que consume en promedio una rata control (Chow y Lee, 1964) y finalmente en el tercer lote se ubicó a las ratas malnutridas (n=4), las cuales fueron alimentadas *ad libitum* con una dieta baja en proteína (croquetas con bajo contenido en caseína, 6%)(Morgane et al. 1978). En la Tabla 2 se muestran a detalle las características de cada una de las dietas a las que estuvieron sometidos los dos grupos experimentales y el grupo control.

La técnica de cruce utilizada en este estudio fue la de harem (poligámica), colocando tres hembras con un macho (alimentado *ad libitum* y pesando 350-400g, en promedio) por un periodo de siete días (Burgos y Martínez, 1984). Al octavo día el macho fue separado y las hembras gestantes fueron colocadas en cajas individuales y sometidas a una de las tres condiciones alimenticias durante los periodos de gestación y lactancia.

Las condiciones ambientales en las cuales se mantuvo el cuarto de la colonia permanecieron con las siguientes características: 12 hrs luz y 12 hrs oscuridad, una temperatura de aproximadamente $20 \pm 3^{\circ}\text{C}$ y una humedad del 50-60%.

Al día del nacimiento de las crías (día cero postnatal), se estandarizó a nueve el número de animales por camada. Esta cantidad de crías por camada fue seleccionada para evitar la competencia por alimento durante la lactancia y porque

de esta manera se dispuso de tres crías para cada una de las edades a evaluar. La elección de los días 15, 25 y 35 para realizar los estudios de la mecánica contráctil de los músculos *extensor digitorum longus* (EDL) y *soleus* (SOL) se efectuó con base al conocimiento que se dispone acerca del periodo de diferenciación de las fibras musculares, el cual toma lugar durante las tres primeras semanas de vida postnatal (Close, 1964). De la misma forma, la elección de ambos músculos se hizo porque su contenido en fibras es más homogéneo, en relación con otros músculos. El músculo EDL exhibe una preponderancia de fibras de sacudida rápida, mientras que el soleo posee fibras de sacudida lenta de forma predominante (Close, 1964).

GRUPO EXPERIMENTAL	CARACTERISTICAS DE LA DIETA
CONTROL	<p>MADRES: Ratas Wistar adultas (250-300 g de peso) mantenidas con agua y alimento (croquetas Formulab 5008, LabDiet)(ver Apéndice) ad libitum durante el apareamiento, la gestación y la lactancia.</p> <p>CRÍAS: 9 crías/camada mantenidas junto a la madre desde el nacimiento hasta el destete (~ 21 días postnatales) y posteriormente con agua y alimento ad libitum.</p>
DESNUTRIDAS	<p>MADRES: Ratas Wistar adultas (250-300 g) mantenidas desde el apareamiento, la gestación y lactancia con el 50% de la cantidad normal (~ 20 g) de alimento (croquetas Formulab 5008, LabDiet)(ver Apéndice).</p> <p>CRÍAS: 9 crías/camada mantenidas junto a la madre desde el nacimiento hasta el destete (~ 21 días postnatales) y posteriormente con el 50% de la cantidad normal de alimento (3.5-4.5 g).</p>
MALNUTRIDAS	<p>MADRES: Ratas Wistar adultas (250-300 g) alimentadas ad libitum desde dos semanas previas al apareamiento y durante los periodos de gestación y lactancia, con una dieta baja en proteínas (croquetas de CASEINA 6%, Worcester Foundation for Experimental Biology)(ver Apéndice).</p> <p>CRÍAS: 9 crías/camada mantenidas junto a la madre desde el nacimiento hasta el destete (~ 21 días postnatales) y posteriormente alimentadas ad libitum con una dieta baja en proteínas.</p>

TABLA 2. Dietas que fueron administradas a las madres y crías de los tres lotes de animales estudiados.

Después del destete, ocurrido al día 21 postnatal, las crías fueron alimentadas con las mismas dietas proporcionadas a las madres durante los periodos de gestación y lactancia, hasta alcanzar los 35 días de edad.

Antes de comenzar cada experimento se evaluó el peso corporal de los animales, por medio de una balanza semianalítica (Sartorius MC1, laboratory LC620S).

MECANICA CONTRACTIL

El registro de los músculos EDL y SOL de las ratas control, desnutridas y malnutridas, se realizó *in vivo* a las tres edades antes referidas. Para ello, los animales fueron anestesiados intraperitonealmente con uretano (1.6 g/Kg de peso; Komisaruk et al. 1972). El animal en estudio fue colocado en posición prona y sujetado de sus extremidades a la tabla de disección. Mediante incisiones longitudinales realizadas en la piel de las extremidades posteriores, fueron expuestos, identificados y disecados los músculos EDL y SOL siguiendo las indicaciones anatómicas de Popesko y colaboradores (1992).

Durante todo el experimento se tuvo cuidado en mantener intacta la circulación sanguínea y con el objeto de evitar la generación de artefactos de índole mecánico durante el registro la pelvis, la rodilla, el tobillo, así como la parte distal de la tibia fueron fijadas firmemente a la tabla de disección con alfileres de acero inoxidable (Figura 17). A través de la aplicación continua de solución salina (Cloruro de Sodio 0.9%) se mantuvo a los músculos en un ambiente húmedo y a temperatura constante ($37 \pm 1^\circ\text{C}$) previniendo la desecación o enfriamiento de la superficie muscular en estudio.

Una vez localizado el músculo, el tendón distal fue atado con un hilo resistente e indeformable a un miógrafo isométrico (Grass FT 03B) (Figura 17). Antes de realizar la separación del músculo de su extremo distal de inserción se tomo la medida de su longitud de reposo por medio de un vernier.

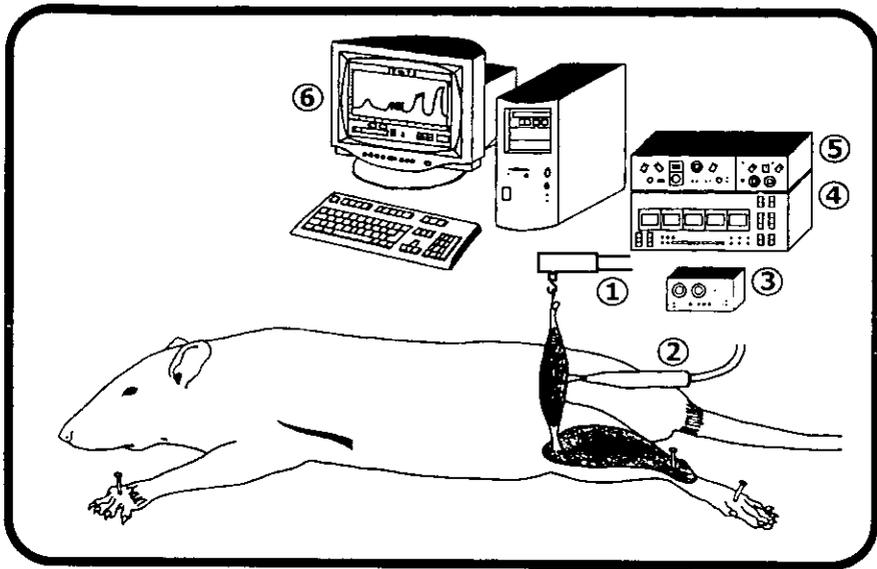


Figura 17. Representación esquemática del dispositivo experimental utilizado para el registro de la actividad mecánica de los músculos. ①. Miógrafo, ②. Electrodo de estimulación, ③. Estimulador, ④. Digitimer, ⑤. Preamplificador y amplificador, ⑥. Programa de registro.

La estimulación eléctrica de los músculos se efectuó por medio de un par de electrodos colocados sobre la superficie del propio músculo (Figura 17) y durante la estimulación se aplicaron pulsos eléctricos únicos de intensidad supramáxima y de 0.2 milisegundos de duración o trenes de pulsos (de la misma intensidad y duración) con frecuencias de 1, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 y 100 hertz (Hz) durante un lapso de tres segundos, aplicados por medio de una unidad de aislamiento del estímulo (Devices Type 2533). Los pulsos únicos o los trenes de estimulación fueron controlados por un generador de pulsos Digitimer (Devices Type 3290). Antes de comenzar con el experimento, los músculos fueron estirados hasta encontrar la longitud óptima en la cual el músculo desarrollaba la mayor tensión cuando se le aplicaban estímulos únicos.

Bajo las condiciones de registro isométrico y con la ayuda de un programa de computadora elaborado *ex profeso* en el laboratorio se realizó el registro y posterior análisis de la actividad contráctil de los músculos EDL y SOL. Al finalizar

cada registro, se obtuvieron las curvas de calibración colocando en el miógrafo pesos de distintos valores y en orden ascendente, estableciendo así la relación: fuerza, en gramos, respecto al desplazamiento de la línea basal dentro del programa de registro. De esta forma, la magnitud de la fuerza desarrollada por los músculos durante la respuesta contráctil se estableció interpolando la amplitud de los registros en la curva de calibración.

EVALUACION DE LA MECANICA CONTRACTIL

El estudio de la mecánica contráctil de los músculos se realizó mediante la determinación de las propiedades que describe la contracción isométrica (simple y tetánica):

A) **Contracción isométrica simple.** Para su obtención se aplicó un pulso único de corriente y se determinaron los siguientes parámetros:

- ▶ **Tensión máxima de sacudida:** Magnitud de la fuerza desarrollada por el músculo cuando es estimulado por un pulso único de intensidad supramáxima.
- ▶ **Tiempo de contracción:** Tiempo en el cual la contracción del músculo alcanza el valor máximo de tensión en la sacudida simple.
- ▶ **Tiempo de relajación:** Tiempo que tarda el músculo en regresar a sus valores basales de tensión, después de alcanzar la tensión máxima durante la sacudida.

B) **Contracción isométrica tetánica.** Esta evaluación se obtiene después de someter al músculo a un periodo de estimulación con frecuencias de valor creciente (5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 y 100Hz).

▶ **Frecuencia de fusión:** Es la frecuencia de estimulación a la cual la respuesta isométrica del músculo se fusiona.

▶ **Tensión tetánica:** Fuerza desarrolla por el músculo conforme incrementa frecuencia de estimulación.

► **Tensión tetánica máxima:** Fuerza máxima desarrollada por el músculo en respuesta a una determinada frecuencia de estimulación.

► **Porcentaje de fatigabilidad:** Obtenido como la caída de la fuerza desarrollada por el músculo con una estimulación de 100Hz, desde el comienzo de la contracción y después de 10 segundos de estimulación.

La unidad empleada para medir la fuerza desarrollada por el músculo fue estimada en gramos-fuerza por gramo de tejido, es decir, tomando en cuenta el peso del músculo.

Al final del experimento, los animales fueron sacrificados por medio de una dislocación cervical y el músculo utilizado fue separado totalmente del miembro posterior, registrando su peso húmedo por medio de una balanza semianalítica (Sartorius MC1, Laboratory LC620S).

ANALISIS ESTADISTICO

El análisis estadístico de los datos obtenidos se realizó con la ayuda del paquete Graph Pad InStat versión 2.03, empleando una prueba estadística de varianza (ANOVA simple) y posteriormente la prueba de Tukey, para determinar las posibles diferencias entre grupos y tratamientos (Zar, 1974).

RESULTADOS

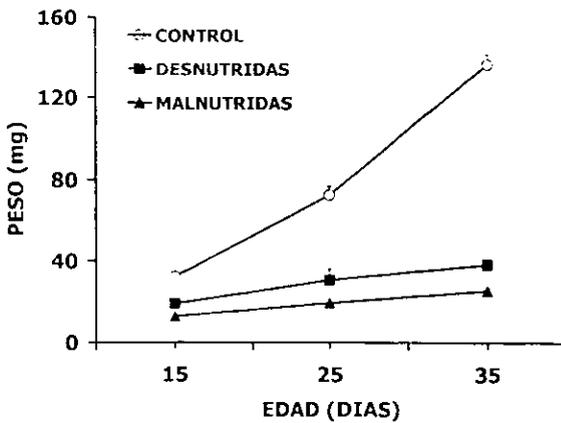
PARAMETROS MORFOMETRICOS:

PESO CORPORAL, PESO Y LONGITUD DE LOS MUSCULOS EDL Y SOL

Es ampliamente aceptado que el peso corporal representa una característica morfológica útil para comparar los efectos ocasionados por una alimentación deficiente ya sea en cantidad (desnutrición) o en calidad (malnutrición) durante el desarrollo postnatal (Bedi et al. 1978; Birzgalis et al. 1980; Bedi et al., 1982; Wareham et al. 1982; Zeman, 1984; Ihemelandu, 1985; Kanarek et al. 1986; Bartness et al. 1987; Wilson et al. 1988; Nascimento et al., 1990; Snoeck et al., 1990; Ward y Stickland, 1991; Dwyer, 1992; Dwyer y Stickland, 1992 (A, B), 1994; Sandoval, 1992; Prakash et al. 1993; Dwyer et al., 1994, 1995; Betanzos, 1999). En el presente trabajo observamos que las crías sometidas a una dieta hipocalórica (50% del alimento) o a una dieta hipoproteínica (6% de caseína) presentan un peso corporal significativamente menor (ANOVA simple; $p < 0.005$) que el mostrado por las crías control (Gráfica 1). Tal diferencia de peso se evidencia mayormente en las ratas malnutridas (61%, 73% y 81% a los 15, 25 y 35 días, respectivamente; Ver Gráfica 1) que en las desnutridas (42%, 58% y 72% a los 15, 25 y 35 días, respectivamente; Ver Gráfica 1). Esto último permite sugerir que la dieta hipoproteínica ejerce un mayor efecto sobre la ganancia de peso corporal que ocurre durante el desarrollo postnatal del organismo, lo cual puede ser debido a que el aporte inadecuado de proteínas en la dieta limita de manera severa la adquisición de aminoácidos por parte de los tejidos en crecimiento, especialmente en el músculo esquelético, provocando en general una hipotrofia, y que se refleja claramente en el aspecto físico del animal.

La ganancia de peso corporal que se observa durante el periodo de crecimiento postnatal se atribuye a un incremento en la proporción del músculo esquelético dentro del cuerpo. En este caso, la evaluación del peso realizada para los dos músculos en estudio, EDL y SOL, señala que paralelamente a lo que ocurre

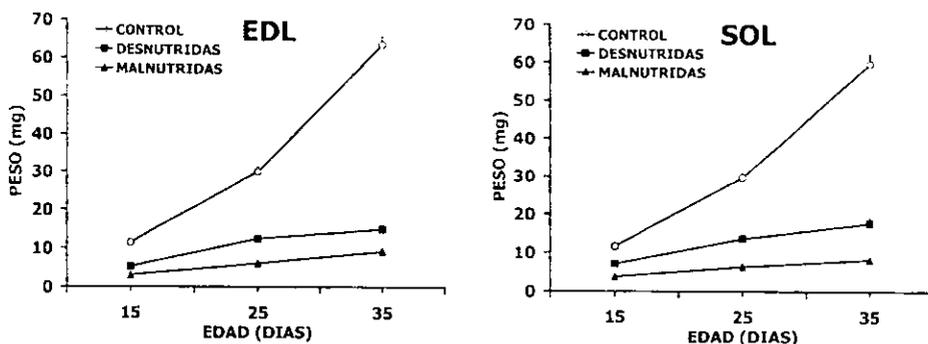
en las ratas desnutridas y malnutridas con la baja ganancia de peso corporal, existe una alteración en el crecimiento de estos músculos, debido a que tanto el peso como la longitud que muestran es significativamente menor a los valores del grupo control (ANOVA simple; $p < 0.005$; Gráficas 2 y 3). Este efecto provocado por el estatus alimenticio sobre el crecimiento de la masa muscular indica que a diferencia de lo que ocurre durante el desarrollo postnatal normal, se presenta un menor aumento en el porcentaje de proteína sarcoplásmica y miofibrilar dentro del propio músculo, lo cual genera la hipoplasia del tejido muscular (Nascimento et al. 1990).



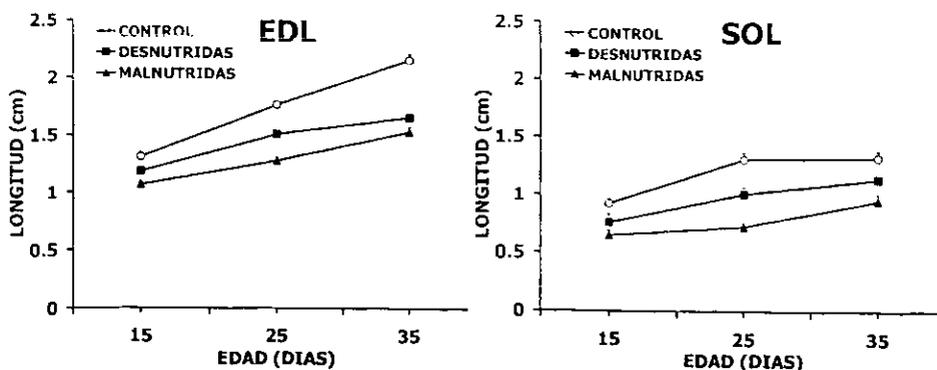
GRAFICA 1. Curva de crecimiento obtenida al evaluar el peso corporal promedio de las ratas desnutridas y malnutridas en las tres edades evaluadas, en comparación con el lote control

Una razón por la cual el músculo esquelético se ve alterado en su aspecto morfológico por las deficiencias alimenticias es la reducción del número de sarcómeras y/o de fibras musculares generadas durante el desarrollo *in utero* (Haltia et al. 1978; Howells y Jordan 1978; Bedi et al. 1982; Ihemelandu, 1985; Handel y Stickland, 1987; Wilson et al. 1988; Nascimento et al. 1990; Ward y Stickland, 1991; Dwyer y Stickland, 1992 (2); Prakash et al. 1993; Dwyer et al. 1994, 1995; Dwyer y Stickland, 1995). Se ha propuesto que este efecto se debe a que durante el desarrollo se manifiesta un periodo crítico en donde se determina el

número máximo de fibras musculares adultas y en donde la producción de los miotubos secundarios, pero no de los miotubos primarios, es sensible a la desnutrición prenatal (Handel y Stickland, 1987; Wilson et al. 1988; Ward y Stickland, 1991; Dwyer et al. 1994, 1995; Dwyer y Stickland, 1995) y además, la tasa de proliferación y de fusión de los mioblastos se reduce en los músculos de animales desnutridos (Penney et al, 1983; McLennan, 1987).



GRAFICA 2. Valor promedio en miligramos (mg) del peso muscular del EDL y SOL en los dos grupos experimentales y el grupo control en las tres edades evaluadas.



GRAFICA 3. Valor promedio en centímetros (cm) de la longitud muscular del EDL y SOL en los dos grupos experimentales y el grupo control en las tres edades evaluadas

Probablemente la desnutrición reduce, directa o indirectamente, el número de la subpoblación de células miogénicas que participan en el evento que inicia la producción de mioblastos de generaciones sucesivas a la primaria, limitando de forma permanente el número de miotubos secundarios (Wilson et al, 1988; Dwyer et al. 1994; Dwyer y Stickland, 1994; Dwyer et al, 1995). El menor peso húmedo de los músculos EDL y SOL de los animales desnutridos y malnutridos sugiere que la baja ganancia reportada en el peso corporal de los animales sometidos a deficiencias alimentarias podría ser provocado por el bajo crecimiento de la masa muscular.

TENSION MAXIMA DURANTE LA SACUDIDA SIMPLE

Como es ampliamente conocido, la principal función de los músculos esqueléticos es acortarse contra una carga, realizar trabajo y desarrollar fuerza. La tasa de trabajo realizado por el músculo, es decir, su poder mecánico de salida, depende de la fuerza que este es capaz de desarrollar, su tasa de acortamiento, y la rapidez con la cual pueda ser activado al comienzo de una contracción y su posterior desactivación (Josephson, 1993). Por otra parte, la fuerza que un músculo logra desarrollar durante la realización de algún movimiento depende en general de su volumen. Esto se debe al hecho de que un músculo con dimensiones grandes esta constituido por un número de sarcómeras que es proporcional a su tamaño y con ello exhibe una cantidad mayor de material contráctil (Goldspink y Ward, 1979; Armstrong y Phelps, 1984; Prakash et al. 1993).

En virtud de que la disminución de la ingesta perinatal de las crías influye notoriamente en la ganancia postnatal del peso muscular, cabría considerar que las alteraciones en cantidad y calidad del alimento también podrían afectar el desarrollo de la maquinaria contráctil de los músculos. Esta posibilidad se analiza en el presente estudio mediante la determinación de la fuerza desarrollada por gramo de tejido húmedo de los músculos EDL y SOL de ratas sujetas a desnutrición o malnutrición perinatal con distintas edades post-natales.

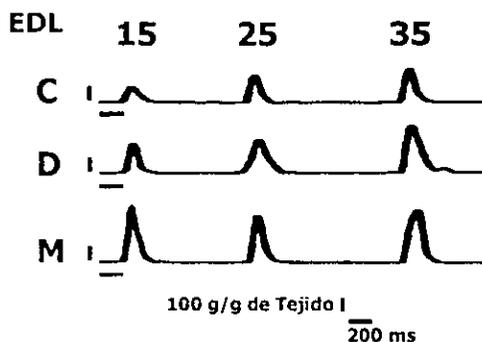


Figura 18. Registro de la mecánica contráctil del músculo EDL, en ambos grupos experimentales (ratas desnutridas: D y malnutridas: M) y en el grupo control (C), durante una sacudida simple.

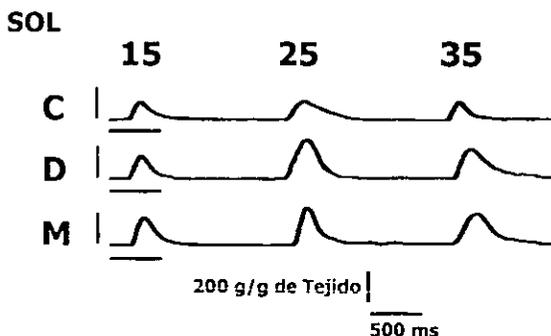
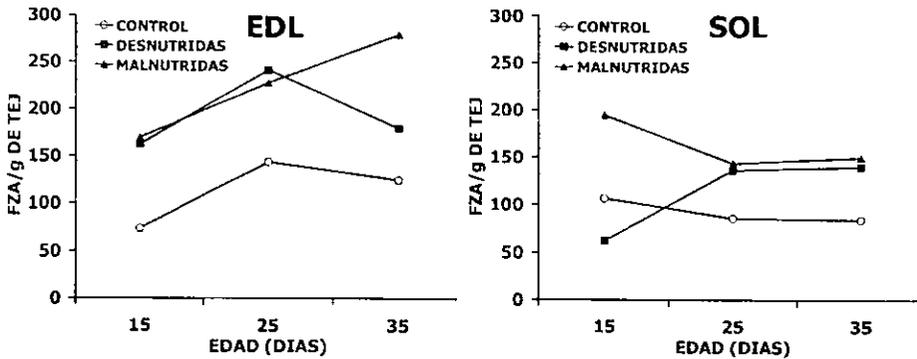


Figura 19. Registro de la mecánica contráctil del músculo SOL, en ambos grupos experimentales (ratas desnutridas: D y malnutridas: M) y en el grupo control (C), durante una sacudida simple.

Como se muestra en la figura 18, la fuerza isométrica de la sacudida simple desarrollada por el músculo EDL de las ratas control, incrementa conforme el músculo crece. Sin embargo, a pesar de que este mismo músculo en ambos grupos experimentales tiene una ganancia relativamente baja en peso muscular, la fuerza por gramo de tejido que logra desarrollar es mayor con respecto al grupo control en las tres edades evaluadas (ANOVA simple; $p < 0.005$)(Gráfica 4).

Este comportamiento también fue encontrado en el músculo SOL de las ratas desnutridas y malnutridas (ANOVA simple; < 0.005); sólo que a diferencia del músculo anterior, tanto el incremento de la fuerza como la magnitud de la misma no son tan marcados (Véase Figura 19 y Gráfica 4).



GRAFICA 4. Tensión máxima desarrolla por los músculos EDL (izquierda) y SOL (derecha) de las ratas desnutridas y malnutridas al ser estimulados con un pulso único.

La mayor fuerza generada por el EDL y SOL de los animales sujetos a los tratamientos alimenticios experimentales y que coincide con los resultados encontrados por Wareham (1982) y Betanzos (1999) en músculos mixtos, donde la mecánica contráctil de la sacudida simple se ve alterada por la desnutrición prenatal, podría explicarse si se considera que los músculos presentan una mayor proporción de fibras musculares que exhiben mayor eficiencia contráctil. Como se ha establecido en algunos estudios previos, la composición de la cadena pesada de la miosina (MHC) parece estar sujeta a cambios provocados al patrón de actividad de los músculos, a la inervación nerviosa (Mabuchi et al., 1982; Gregory et al., 1986) o a cambios en los niveles normales de hormonas en la circulación sanguínea (Rutschmann et al., 1984). En este último aspecto el ambiente nutritivo durante el periodo perinatal resulta ser muy importante, ya que en condiciones de escasa alimentación, los organismos presentan hipotiroidismo y ocurre, en la descendencia, una persistencia de miosinas neonatales, así como un retraso en la

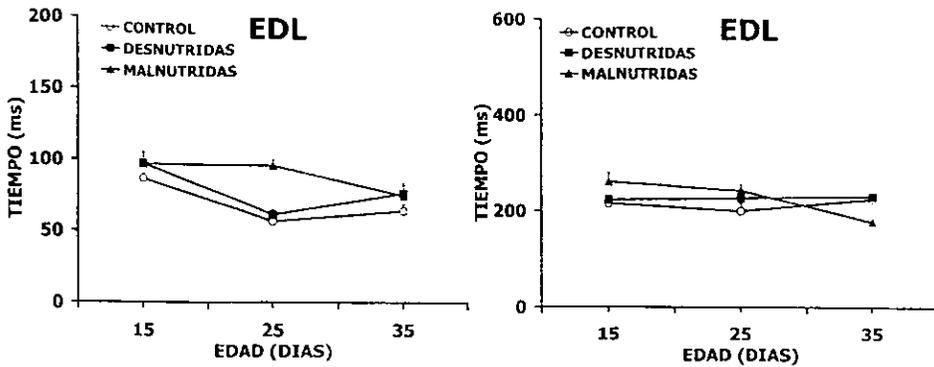
aparición de la miosina rápida adulta (Gramke et al., 1986; Brozanski et al. 1991; D´Albis y Butler-Browne, 1993).

Por este motivo, se puede proponer que en los animales sujetos a desnutrición o malnutrición perinatales, los músculos EDL y SOL que generan más fuerza por gramo de tejido exhiben una alteración en su proporción de fibras, con la existencia de un tipo de fibras más eficiente para el desarrollo de esta fuerza.

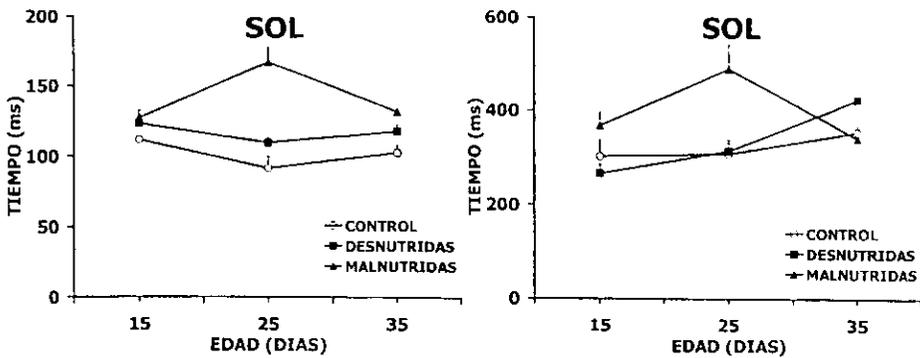
TIEMPOS DE CONTRACCION Y RELAJACION

La posibilidad de que en los músculos de animales desnutridos y malnutridos predomine la presencia de un tipo de fibras musculares de gran eficiencia contráctil podría conducir a considerar que el comportamiento temporal de la contracción también se ve afectada por una alimentación perinatal inadecuada. La determinación del tiempo que le toma al músculo alcanzar la tensión de la sacudida simple, corresponde al tiempo de contracción. El tiempo de relajación se obtiene determinando el lapso que le toma al músculo en regresar del pico de tensión de la sacudida simple a la línea basal previa a la aplicación del estímulo.

La gráfica 5 muestran los tiempos de contracción y relajación promedio obtenidos en músculos EDL de animales de tres edades post-natales sometidos a las dietas control y experimentales. De acuerdo con estas gráficas y con el registro de la sacudida simple de la figura 18, el tiempo que requieren los músculos desnutridos o malnutridos para alcanzar la máxima respuesta contráctil y posteriormente relajarse, fue significativamente mayor que el utilizado por los músculos control (ANOVA simple; $p < 0.005$), en las tres edades señaladas. Observaciones similares se obtuvieron para el músculo SOL de ratas desnutridas y malnutridas, con respecto a los músculos control, en las tres edades evaluadas (ANOVA simple; $p < 0.005$; Gráfica 6 y Figura 19).



GRAFICA 5. Tiempos de contracción (izquierda) y relajación (derecha) promedio (milisegundos: ms), en el músculo EDL, después de la estimulación con un pulso único. Las barras representan el error estándar.



GRAFICA 6. Valores promedio del tiempo de contracción (izquierda) y relajación (derecha) promedio (milisegundos: ms) en el músculo SOL al ser estimulado con un pulso único. Las barras representan el error estándar.

La evidencia de que los músculos EDL y SOL de ratas desnutridas y malnutridas, emplean mayor tiempo para alcanzar la tensión máxima de la sacudida simple, abre la posibilidad de que probablemente en ambos músculos exista una mayor proporción de fibras con características de sacudida lenta o fibras de otro tipo (por ejemplo: fibras de sacudida rápida pero no fatigables)(Haltia et al. 1978) en comparación con los músculos control. Lo anterior a su vez podría sugerir un retraso en la diferenciación de los tipos definidos de fibras musculares

(Haltia et al. 1978; Nascimento et al. 1990; Grambergen y Westerga, 1992) o un retraso en la desaparición normal de las isoformas inmaduras de la miosina (Brozanski et al., 1991); ya que durante el desarrollo normal, las modificaciones en las isoformas de la MHC de los músculos de sacudida rápida y de sacudida lenta, determinan si presentan o no una reducción en la velocidad de la contracción (Sugiura et al., 1992).

Sin embargo, la mecánica contráctil del músculo no sólo esta determinada por su composición miofibrilar, sino también por otros factores tales como el mecanismo de acoplamiento que tiene lugar entre la excitación y la contracción del material fibrilar del músculo, así como del sitio de almacenamiento del calcio dentro del músculo, el retículo sarcoplásmico. Por este motivo, es factible proponer que la desnutrición o la malnutrición perinatal podría afectar el desempeño de ambos mecanismos, lo cual conduciría a una modificación en la actividad contráctil del músculo entero. Los mecanismos que subyacen a estos cambios en las propiedades de las proteínas sarcoplásmicas y miofibrilares podrían estar relacionados con alteraciones en la síntesis muscular proteica o en el catabolismo inducido directamente por el estatus alimenticio.

FRECUENCIAS DE FUSION

Después de evaluar el comportamiento de los músculos EDL y SOL durante la contracción isométrica simple, se procedió a analizar la respuesta contráctil de los músculos ante trenes de estímulos de frecuencia creciente (5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 y 100 Hertz), lo cual ocasiona que el músculo no logre relajarse y que las contracciones subsecuentes se vayan adicionando entre sí, hasta que se fusionen las respuestas y se obtenga en el registro un trazo característico de meseta, conocido como tétano (Kandel y Schwartz, 1997).

Como se puede observar en la figura 20 y en la gráfica 7, el músculo EDL de las ratas desnutridas y malnutridas de 15 días de edad post-natal requiere, en promedio, de una menor frecuencia de estímulos para que el músculo alcance la

frecuencia de estimulación para que el músculo EDL alcanzara el tétano (ANOVA simple; $p < 0.005$; Gráfica 7).

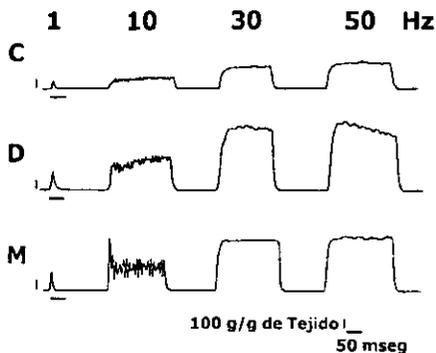
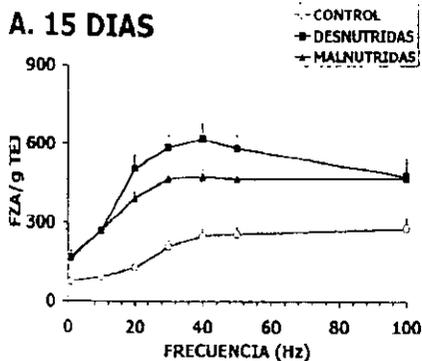
En comparación de lo que sucede con el músculo de sacudida rápida, en el SOL no se requieren frecuencias de estimulación mayores a los 17 hertz, es decir, este músculo al contraerse y relajarse relativamente más lento que los músculos rápidos, manifiesta la fusión de su respuesta mecánica con una menor frecuencia de estimulación (Kandel y Schwartz, 1997). En la gráfica 7 y en los registros de la figura 20 se puede notar que en el músculo SOL de las ratas desnutridas y malnutridas, así como en el grupo control, no existen diferencias significativas en ninguna de las tres edades evaluadas (ANOVA simple; $p < 0.005$), para que este músculo alcance el tétanos.

Después de realizar la comparación de la respuesta tetánica obtenida por los músculos EDL y SOL, nuestros datos permiten suponer que el músculo de contracción rápida experimenta un retraso en la diferenciación temprana de sus fibras musculares, mientras que esto no ocurre en el músculo de sacudida lenta. El comportamiento del músculo EDL, a los 15 días y en ambos grupos experimentales, se puede sugerir por la existencia de una población mayor de fibras con características de sacudida lenta, posiblemente fibras aún inmaduras.

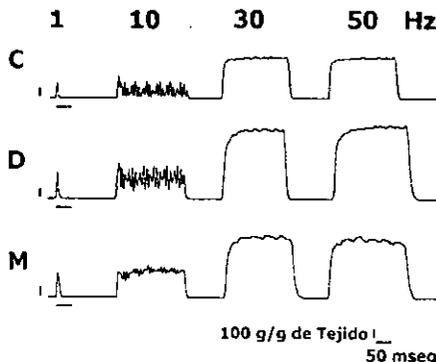
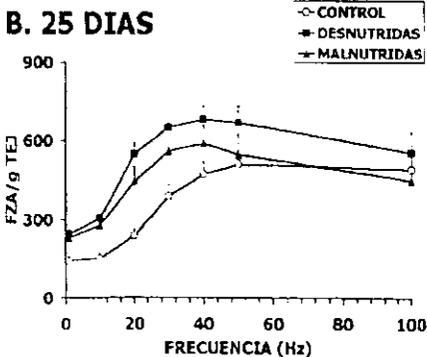
FUERZA POR GRAMO DE TEJIDO OBTENIDA A DIFERENTES FRECUENCIAS DE ESTIMULACIÓN.

Considerando la evidencia anterior, acerca de una mayor fuerza por gramo de tejido generada por el músculo EDL y SOL de las ratas desnutridas y malnutridas durante una sacudida simple, es posible proponer que la fuerza desarrollada por estos músculos después de un paradigma de estimulación con frecuencias crecientes también muestre alguna modificación en comparación con el grupo control.

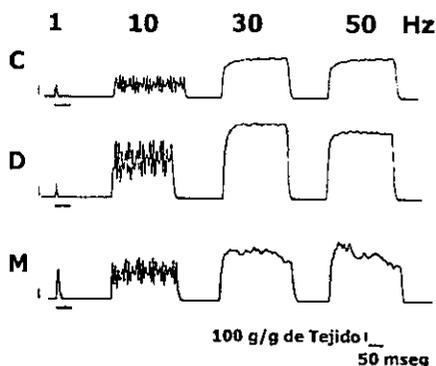
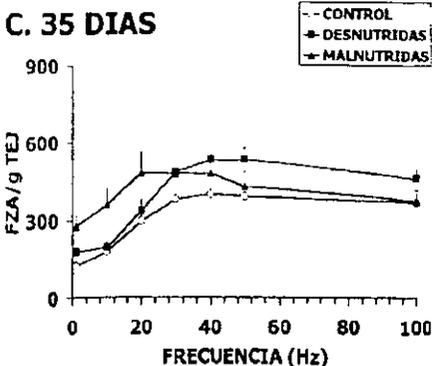
A. 15 DIAS



B. 25 DIAS

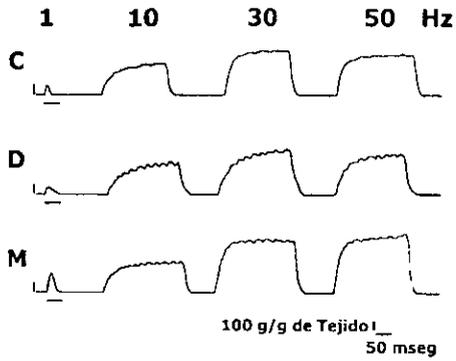
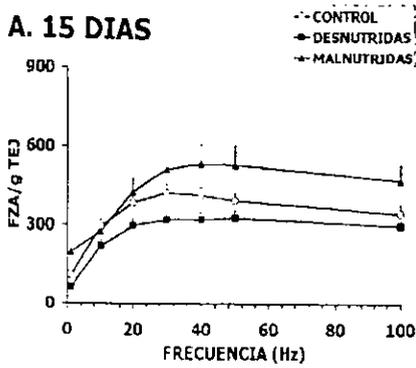


C. 35 DIAS

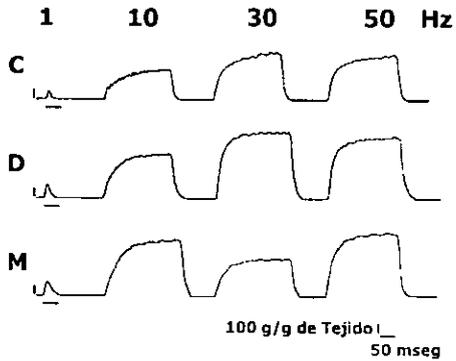
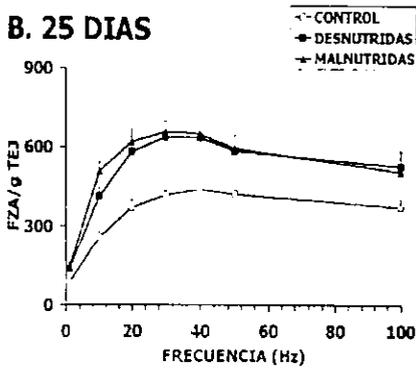


GRAFICA 8. Valor promedio de la fuerza desarrollada por el músculo EDL en las ratas desnutridas y malnutridas, de las tres edades evaluadas y en comparación con el lote control.

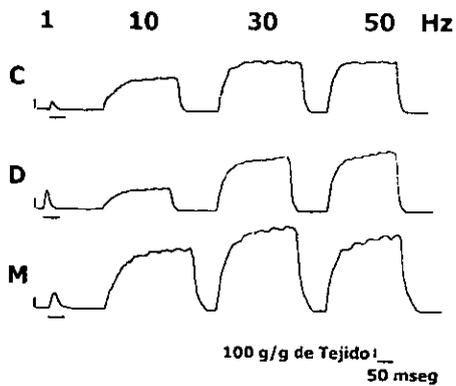
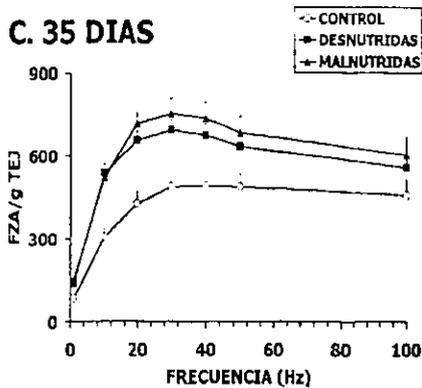
A. 15 DIAS



B. 25 DIAS



C. 35 DIAS



GRAFICA 9. Valor promedio de la fuerza desarrollada por el músculo SOL en las ratas desnutridas y malnutridas de las tres edades evaluadas y en comparación con el lote control.

A pesar de que existen marcadas diferencias en los valores promedio del peso y longitud del músculo EDL en las ratas desnutridas y malnutridas con respecto a los valores del lote control, la fuerza que este músculo logra desarrollar por gramo de tejido durante su estimulación con las diferentes frecuencias es significativamente mayor (ANOVA simple; $p < 0.05$) en ambas condiciones alimenticias (Gráfica 8A, B y C).

Estos resultados sugieren que en los animales desnutridos y malnutridos, probablemente exista una mayor proporción de fibras rápidas resistentes a la fatiga (Fibras Tipo IIA), las que son capaces de desarrollar mayor tensión que las fibras de sacudida lenta resistentes a la fatiga y que las de sacudida rápida fatigables (Kandell et al, 1993). De la misma forma que el músculo de sacudida rápida, en las tres edades evaluadas se encontró que el sóleo de los animales desnutridos y malnutridos desarrolla mayor tensión por gramo de tejido que el mismo músculo pero de las ratas control (ANOVA simple, $p < 0.05$, Gráficas 9A, B y C). Cabe señalar que dentro de estas edades, el músculo SOL de las ratas malnutridas desarrolló mayor tensión por gramo de tejido observada para este músculo, en comparación con el SOL de los animales control y desnutridos (ANOVA simple, $p < 0.05$). Los resultados anteriores también nos permiten sugerir que en el músculo SOL de los animales desnutridos y malnutridos, predominan las fibras de sacudida rápida resistentes a la fatiga.

PORCENTAJE DE FATIGABILIDAD

Con base en los anteriores resultados obtenidos, se ha llegado a proponer que en los músculos EDL y SOL de los animales sujetos a desnutrición o malnutrición perinatal, existe una población mayor de fibras resistentes a la fatiga y por este motivo se ha decidido analizar el comportamiento que tienen dichos músculos en el mantenimiento de la fuerza que desarrollan, al recibir un estímulo de 100 Hz por un intervalo de 10 segundos. De acuerdo con los patrones de fatigabilidad de ambos músculos (Figura 21), es notable la preservación de la

fuerza en el SOL de sacudida lenta, debido a que por su función postural este músculo requiere del mantenimiento de su actividad por un tiempo mayor, en comparación con la actividad dinámica del músculo EDL.

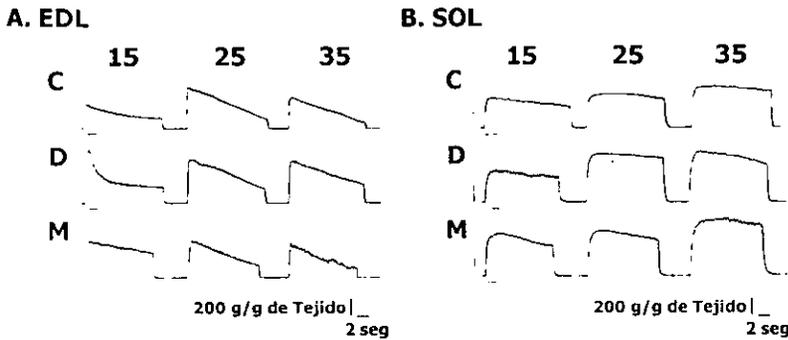
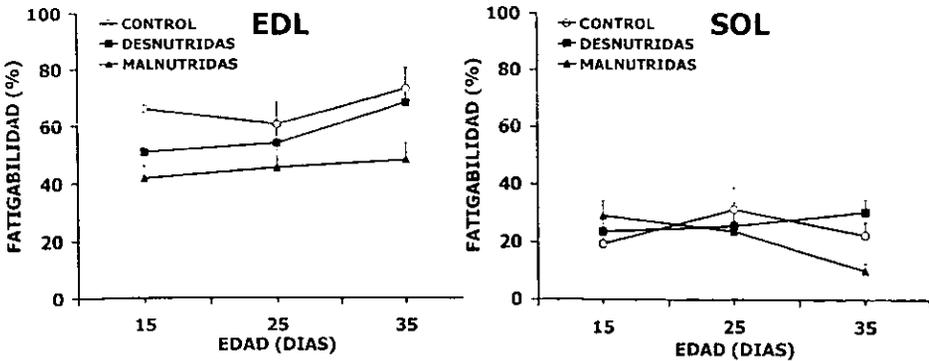


Figura 21. Registros de la fuerza desarrollada por el músculo EDL (izquierda) y SOL (derecha), para el análisis de la fatigabilidad, empleando una estimulación de 100 Hz por un intervalo de 10 segundos.



GRAFICA 10. Valores promedio del porcentaje de fatigabilidad registrado en los músculos EDL (A) y SOL (B) tras una estimulación de 100Hz durante 10 segundos.

Sin embargo, en comparación con el lote control, el músculo EDL de las ratas desnutridas y malnutridas, presenta un menor porcentaje de fatigabilidad (ANOVA simple, $p < 0.05$), lo que abre la posibilidad que la alteración en el estatus

alimenticio provoque una modificación significativa en la composición del material contráctil, particularmente en el tipo de fibras, dada la mejor capacidad de resistencia a la fatiga por parte de este músculo (Figura 21; Gráfica 10).

A diferencia de lo que ocurre en el EDL, el músculo SOL de las ratas desnutridas o malnutridas no muestra diferencias significativas en el porcentaje de fatigabilidad respecto al mismo músculo pero del grupo control. Aunque en el tratamiento de malnutrición, se sigue observando una mayor preservación de la fuerza conforme el animal se desarrolla (Figura 21; Gráfica 10).

Con lo anterior se puede sugerir que la desnutrición o malnutrición provocan mayores alteraciones sobre los músculos de sacudida rápida que sobre los de sacudida lenta; lo cual concuerda con las sugerencias realizadas por Howells y colaboradores (1978); Howells y Jordan (1978); Ward y Stickland (1991); Dwyer y Stickland (1992); Dwyer y colaboradores (1995) quienes realizaron observaciones de tipo morfológico.

Estos últimos resultados también permiten correlacionar los datos del tiempo de contracción, tiempo de relajación y de la frecuencia de fusión en los músculos EDL y SOL, con la posible existencia de una mayor proporción de fibras que exhiben un comportamiento contráctil similar a los tipos de fibra de sacudida lenta.

DISCUSION

El notable aumento en el peso corporal que se observa en condiciones de nutrición óptimas, se debe fundamentalmente a la considerable hipertrófia celular que se presenta en esta etapa de crecimiento en los diferentes órganos (Goldspink, 1980). Sin embargo, en las fases de gestación y desarrollo postnatal temprano cuando el crecimiento es más rápido y existe un control anabólico potente que promueve la deposición proteínica (Davis & Redes, 1998), la carencia de una alimentación adecuada provoca que la ganancia en peso corporal sea menor especialmente en aquellos animales alimentados con dietas hipoproteínicas (Bedi et al., 1978, 1982; Howells et al., 1978; Watson et al., 1978; Birzgalis et al., 1980; Lopes et al., 1982; Russell et al., 1984; Zeman, 1984; Kliever & Rasmussen, 1987; Sandoval, 1992; Emery & Sanderson, 1995; Harrison et al., 1996; Desai & Hales, 1997), lo que posiblemente es debido a que la baja concentración de proteínas en la dieta limita de forma severa el desarrollo del tejido muscular esquelético (Bedi et al., 1978, 1982; Howells et al., 1978; Hansen-Smith et al., 1979; Birzgalis et al., 1980; Nascimento et al., 1990; Dwyer & Stickland, 1992; Sandoval, 1992), el cual es bien conocido representa un alto porcentaje del peso corporal del organismo (Falkner y Tanner, 1978). Lo anterior esta aunado al hecho de que el resto de los órganos utilizan las reservas energéticas y de aminoácidos existentes en el músculo para satisfacer los requerimientos impuestos para el desarrollo (Goldberg & Chang, 1978).

La adaptación que ocurre dentro del organismo a consecuencia de una dieta baja en proteínas implica que muchos tejidos experimenten una reducción en su tasa de síntesis proteínica y de material genético, DNA (Winick & Noble, 1966; Ward & Stickland, 1993; Wykes et al., 1996; Fiorotto & Davis, 1997). Por ello, una ingesta inadecuada de nutrientes ocasiona que en el músculo, en particular, exista una baja actividad en la síntesis de proteínas miofibrilares y en asociación con ello, una lenta acumulación de las fibras musculares que ocurre en la etapa posterior a la diferenciación (Fiorotto et al., 2000).

Con base a los datos obtenidos por diversos autores, se puede mencionar que los efectos ocasionados por la desnutrición temprana sobre el desarrollo muscular no solo se manifiestan claramente en la reducción del peso corporal, sino también en las alteraciones que se presentan en la cantidad total de fibras y su proporción relativa dentro de cualquier músculo (Montgomery, 1962; Raju, 1975; Haltia et al., 1978; Howells & Jordan, 1978; Birzgalis et al., 1980; Bedi et al., 1982; Brozanski et al., 1991; Dwyer et al., 1994; Koerts De Lang et al., 1998; Ameredes et al., 1999), por el hecho de que es durante el desarrollo fetal y el desarrollo postnatal temprano cuando queda determinado tanto el número como el tipo de fibras que cada músculo presentara en la madurez (Schiaffino & Reggiani, 1996).

En particular, se tiene conocimiento que durante la restricción nutricional materna cualquier reducción en el número de fibras esta asociada con un decremento en el índice de las fibras secundarias/fibras primarias (Dwyer & Stickland, 1994). Este efecto ocasionado sobre las fibras secundarias, ocurre por una alteración en los procesos de formación y proliferación de sus miotubos secundarios de origen, eventos que tienen lugar durante el final de la gestación y en la parte temprana del desarrollo postnatal (Nascimento et al., 1990; Ward & Stickland, 1991; Dwyer & Stickland, 1991, 1992; Dwyer et al., 1994, 1995). Sin embargo, la población de miotubos primarios, generada durante la etapa temprana de la gestación parece ser relativamente insensible al régimen nutritivo alterado (Handel y Stickland, 1987; Ward y Stickland, 1991; Dwyer et al. 1994; Dwyer y Stickland, 1994; Dwyer et al. 1995). Por ello una rehabilitación nutricional que sea proporcionada más tarde en el desarrollo no invertirá el daño (Smart et al., 1973; Bedi et al., 1978, 1982; Goldspick & Ward, 1979; Wilson et al., 1988) y de esta forma la alteración nutricional temprana influirá notablemente sobre la arquitectura y las propiedades fisiológicas del músculo adulto (Bedi et al., 1982; Prakash et al., 1993).

Este efecto sobre la cantidad de fibras musculares, el cual esta mediado por una población reducida de fibras secundarias (Dwyer & Stickland, 1994), marca la

diferencia de las alteraciones provocadas por el estatus alimenticio entre los músculos rápidos y lentos. A nivel histológico (Bedi et al., 1978, 1982; Ihemelandu, 1985), se ha determinado que con la desnutrición, en los músculos rápidos y lentos se altera la proporción normal de sus fibras, con una predominancia de fibras rojas de sacudida lenta y de sacudida rápida resistentes a la fatiga (tipo I y IIA, respectivamente) (Handel y Stickland, 1987).

Se piensa que este efecto se relaciona con las propiedades relativas de las fibras primarias localizadas en estos músculos, encontrando que el desarrollo de las fibras del tipo I aparentemente no está afectado por la desnutrición *in utero*, debido a que estas se originan a partir de los miotubos primarios (Ward & Stickland, 1991). Por ello la principal reducción observada en el volumen de un músculo sujeto a desnutrición perinatal se debe a una baja proporción de fibras tipo II, provocado por la reducción en el número inicial de miotubos secundarios. En ratas desnutridas, las pocas fibras del Tipo II (rápido-glucolíticas) presentes en sus músculos exhiben una menor área en sección transversal y tienen un aspecto similar a las fibras F (Fetales), lo cual indica un retraso en la maduración y en la eliminación postnatal de las isoformas inmaduras de la miosina (MHCneo) (Bedi et al., 1982; Nascimento et al., 1990; Brozanski et al., 1991; Ward & Stickland, 1991; Dwyer & Stickland, 1992) y, en el aspecto funcional, se relaciona con cambios retrasados y prolongados en el desarrollo locomotor, el cual permanece anormal por lo menos hasta el día 30 postnatal (Gramsbergen & Westerga, 1992).

Por lo anterior, y como es evidente de los datos obtenidos en los músculos EDL y SOL del presente estudio, los efectos originados por la desnutrición y malnutrición sobre la estructura y función muscular no son uniformes y varían de un músculo a otro, dependiendo de su patrón de actividad contráctil y de su capacidad oxidativa (Kelsen et al., 1985; Condon et al., 1990).

Es importante señalar que las modificaciones histológicas, bioquímicas y fisiológicas por las que transcurre el desarrollo ontogenético del sistema muscular esquelético (Close, 1972) está influenciado claramente por diversos factores. Al nacimiento, las fibras musculares se encuentran en un estado inmaduro y exhiben

características de sacudida lenta (Close, 1972). La posterior diferenciación que experimentan en los tipos reconocibles de fibras de sacudida rápida y lenta, típicas de los músculos que existen en un animal adulto, depende en todo momento del contacto nervioso (Dobbing & Smart, 1974; Kandel & Schwartz, 1997), influencias hormonales (Davis & Reed, 1998; Harrison et al., 1996) así como de la actividad física que desempeñe el músculo (Griffin & Goldspink, 1973; Daw et al., 1988). Durante la etapa de diferenciación existe una intensa actividad de crecimiento en el sistema nervioso periférico, con la formación de múltiples sinápsis que compiten por una conexión permanente en las fibras musculares durante las primeras semanas de vida (Brown et al., 1976; Riley, 1977). Por tal motivo, la reducción que ocurre en el tejido nervioso central a causa de la desnutrición temprana (Dobbing & Smart, 1974; Thomas et al., 1979), en particular cuando los cambios ocurren también en el sistema nervioso periférico (Smart et al., 1973; Kelly & Rubinstein, 1986; Harris et al., 1989; Morgane et al., 1993) podrían afectar la diferenciación de los tipos de fibra musculares. Demostrándose que la desnutrición perinatal retrasa la citada eliminación de la isoforma MHC_{neo} y la expresión de las isoformas de la MHC adultas (Brozanski et al., 1991).

Ahora bien, las alteraciones morfológicas mencionadas anteriormente conllevan a cambios en la fisiología y el metabolismo de los músculos (Raju, 1975; Bissonnette et al., 1997; Bissonnette & Jeejeebhoy, 1998). La velocidad con la cual un músculo entero se contrae refleja la proporción relativa de los tipos de fibras que exhibe (Goldspink, 1977), ya sean fibras de sacudida rápida (Tipo II) o de sacudida lenta (Tipo I), de acuerdo al tipo de músculo (Bedi et al., 1982). Los cambios detectados en la velocidad de contracción y relajación del músculo EDL de las ratas desnutridas y malnutridas, reflejan de manera indirecta una proporción alterada en la población de fibras rápidas y lentas. Señalando que las contracciones del músculo EDL en estos tratamientos fueron más lentas que en los controles, debido a la tendencia que muestran los músculos de contracción rápida a disminuir su proporción de fibras blancas cuando la ingesta de alimentos no es adecuada (rápidas-glicolíticas) (Bedi et al., 1982). Los tiempos de contracción y

relajación encontrados en el músculo SOL de los tratamientos no difieren significativamente de los datos control, debido a que existe una mejor preservación del tipo de fibras en los músculos de sacudida lenta (Bedi et al., 1982).

El descubrimiento de que ambos músculos de ratas desnutridas y malnutridas desarrollan mayor tensión por unidad de peso que sus controles es interesante (Gráficas 6 y 7). De acuerdo con el trabajo realizado por Bedi y colaboradores (1978 y 1982), se ha encontrado que a nivel histológico, los músculos de animales sujetos a un periodo de desnutrición prenatal exhiben una proporción reducida de fibras blancas, principales contribuidores en el volumen de los músculos de sacudida rápida. Esto sugiere que la alteración que existe con relación al contenido miofibrilar, contribuye con el aumento de la fuerza por unidad de peso en los músculos EDL y SOL de las ratas desnutridas y malnutridas.

Aún en animales de 12 meses de edad, relativamente viejos y de madres desnutridas, se ha podido observar la persistencia de una mayor fuerza por unidad de peso muscular (Wareham et al., 1982).

La propuesta de que la dieta provoca la degeneración selectiva de las fibras de sacudida rápida en los músculos de animales adultos (Russell et al., 1984), permite sugerir y proponer que en el caso de los músculos de animales en desarrollo la desnutrición y/o la malnutrición posiblemente retrasan el proceso de diferenciación de las fibras musculares (Brozanski et al., 1991; Ward & Stickland, 1993), por lo que los músculos de organismos sometidos a las dietas hipocalóricas e hipoproteínicas se encontrarían formados por un porcentaje relativamente alto de fibras de sacudida rápida resistentes a la fatiga (fibras tipo IIA), que son capaces de desarrollar una mayor tensión que la alcanzada por las fibras de sacudida rápida o de sacudida lenta (fibras tipo I y IIB, respectivamente; Armstrong & Phelps, 1984) y que pudieran considerarse como la transición entre las fibras de sacudida rápida o lenta predominantes en las ratas recién nacidas y las fibras de sacudida rápida o lenta predominantes en los organismos adultos.

CONCLUSIONES

1.- La disminución en el peso corporal observado en los animales desnutridos y malnutridos podría asociarse con las alteraciones registradas en los músculos esqueléticos.

2.- La desnutrición y la malnutrición perinatales (periodos de gestación y lactancia), provocan una disminución en la longitud y en el peso de los músculos EDL y SOL.

3.- El aumento en la tensión por gramo de tejido registrado en ambos músculos de los animales desnutridos y malnutridos probablemente es provocado por la presencia de una alta proporción de fibras de sacudida rápida resistentes a la fatiga (Fibras de Tipo IIa).

4.- Los bajos promedios encontrados para los valores de la frecuencia fusión de la respuesta mecánica, señalan la presencia de una alta proporción fibras de contracción lenta, aún en el músculo EDL de características contráctiles rápidas.

5.- Existe una tendencia a incrementar los tiempos de contracción y de relajación en los músculos EDL y SOL de las ratas desnutridas y malnutridas, de acuerdo al grado de la nutrición impuesta perinatalmente.

6.- La mayor resistencia a la fatiga encontrada en ambos músculos, pero más evidentemente en el EDL, indica que una proporción importante de fibras de contracción lenta (Fibras de Tipo IIA) está presente en este músculo.

SUGERENCIAS

En el presente trabajo experimental, la existencia de una modificación en el patrón normal de actividad contráctil en los músculos EDL y SOL de ratas jóvenes, sujetas previamente a desnutrición y malnutrición durante la gestación y lactancia, puede originarse por una alteración en la proporción que guardan los tipos de fibras presentes en tales músculos en comparación con el grupo control. Sin embargo, para probar esta hipótesis es necesario efectuar cortes y tinciones histológicas e identificar la presencia y la predominancia del tipo de fibras musculares.

APENDICE

PESO CORPORAL

EDAD	15 DIAS		25 DIAS		35 DIAS				
		SEM	N		SEM	N		SEM	N
CONTROL	32.1	0.6	10	72.2	4.2	9	136.5	5.04	8
DESNUTRIDAS	19.0	0.47 ***	10	30.64	5.60 ***	10	38.32	1.96 ***	10
MALNUTRIDAS	12.8	1.32 ***	9	19.30	1.81 ***	9	25.5	1.18 ***	10

TABLA 1. Peso corporal promedio registrado en las ratas desnutridas y malnutridas en las tres edades estudiadas, en comparación con el grupo control.

PESO DE LOS MUSCULOS EDL Y SOLEO.

EDAD		15 DIAS		25 DIAS		35 DIAS				
			SEM	N		SEM	N		SEM	N
CONTROL	EDL	11.4	0.57	11	30.08	1.40	13	63.8	2.2	14
	SOL	11.6	0.77	8	29.70	2.3	16	59.6	2.7	14
DESNUTRIDAS	EDL	5.2	0.36 ***	15	12.50	0.80 ***	13	15.00	1.1 ***	21
	SOL	7.1	0.82 ***	10	13.6	1.10 ***	12	17.6	1.4 ***	19
MALNUTRIDAS	EDL	3.0	0.23 ***	13	6.1	0.40 ***	10	9.2	0.7 ***	6
	SOL	3.8	0.23 ***	11	6.4	0.60 ***	11	8.2	0.5 ***	10

TABLA 2. Valores promedio registrados para los músculos EDL y SOLEO, en los dos grupos experimentales y en el grupo control, dentro de las tres edades en estudio.

TENSION DESARROLLADA POR LOS MUSCULOS EDL Y SOLEO DURANTE LA SACUDIDA SIMPLE

EDAD		15 DIAS			25 DIAS			35 DIAS		
			SEM	N		SEM	N		SEM	N
CONTROL	EDL	73.86	4.91	8	144.14	13.94	10	125.35	7.19	9
	SOL	106.44	12.91	8	85.76	6.04	11	84.22	7.18	14
DESNUTRIDAS	EDL	163.05	18.16 ***	13	242.30	17.45 ***	10	180.14	13.65 **	13
	SOL	78.86	14.68 NS	10	136.19	14.19 **	12	139.67	7.62 ***	19
MALNUTRIDAS	EDL	170.20	22.49 ***	13	228.51	33.21 *	10	280.45	40.75 ***	6
	SOL	194.48	27.43 S	11	143.17	15.36 **	11	149.8	8.9 ***	10

TABLA 3. Valores promedio encontrados durante una sacudida simple en el desarrollo de la fuerza en los dos músculos en estudio (EDL y SOLEO) de las ratas desnutridas y malnutridas, en comparación con el grupo control, en las tres edades evaluadas.

TENSION TETANICA. MUSCULOS EDL Y SOLEO.

EDAD		15 DIAS			25 DIAS			35 DIAS		
			SEM	N		SEM	N		SEM	N
CONTROL	EDL	278.65	34.81	8	495	42.97	10	369.47	46.44	9
	SOL	343.78	35.3	8	371.39	35.14	11	459.20	53.12	14
DESNUTRIDAS	EDL	474.06	67.99 *	13	557.29	79.64 NS	10	461.7	40.24 NS	15
	SOL	354.30	46.59 NS	10	525.13	60.51 *	12	560.17	33.54 NS	19
MALNUTRIDAS	EDL	456.64	48.75 **	13	452.53	109.63 NS	10	377.46	37.0 NS	6
	SOL	470.07	60.05 NS	11	506.78	76.49 NS	11	605.50	66.43 NS	10

TABLA 4. Valores promedio encontrados durante la tensión tetánica en los dos músculos en estudio (EDL y SOLEO) de las ratas desnutridas y malnutridas, en comparación con el grupo control, en las tres edades evaluadas.

TIEMPOS DE CONTRACCION Y RELAJACION. MUSCULO EDL.

EDAD	15 DIAS			25 DIAS			35 DIAS			
		SEM	N		SEM	N		SEM	N	
CONTROL	C	87.13	3.15	3	56.88	0.17	4	64.20	4.74	4
	R	214.6	9.23	3	198.9	16.4	4	224.02	0.1	4
DESNUTRIDAS	C	97.68	7.0 NS	9	61.63	3.3 NS	7	76.54	5.4 NS	7
	R	223.19	3.0 NS	9	225.86	3.0 NS	7	229.57	2.0 NS	7
MALNUTRIDAS	C	97.11	8.4 NS	13	96.11	4.2 ***	4	74.77	9.3 NS	3
	R	260.0	20.10 NS	13	241.4	1.4 NS	4	176.9	3.4 ***	3

TABLA 5. Resultados promedio evaluados durante la contracción isométrica en el músculo EDL de las ratas control, desnutridas y malnutridas, en las tres edades en estudio.

TIEMPOS DE CONTRACCION Y RELAJACION. MUSCULO SOLEO.

EDAD		15 DIAS			25 DIAS			35 DIAS		
			SEM	N		SEM	N		SEM	N
CONTROL	C	111.92	0.0	2	92.04	8.19	4	305.02	5.1	4
	R	302.8	33.0	2	307.5	23.0	4	304.5	11.0	4
DESNUTRIDAS	C	123.4	6.0 NS	5	110.07	3.0 *	6	118.28	4.0 NS	8
	R	266.4	19.0 NS	5	313.4	23.0 NS	6	423.1	23.0 **	8
MALNUTRIDAS	C	127.5	5.4 NS	13	167.2	10.0 **	4	132.36	9.0 *	4
	R	367.8	28.0 NS	13	487.4	52.0 *	4	340.9	25.0 NS	4

TABLA 6. Resultados promedio evaluados durante la contracción isométrica en el músculo SOLEO de las ratas control, desnutridas y malnutridas, en las tres edades en estudio.

FRECUENCIA DE FUSION. MUSCULOS EDL Y SOLEO.

EDAD		15 DIAS			25 DIAS			35 DIAS		
			SEM	N		SEM	N		SEM	N
CONTROL	EDL	28.57	0.92	7	28.46	1.34	13	23.85	0.83	13
	SOL	15.0	0.0	7	16.25	1.25	16	16.07	1.07	14
DESNUTRIDAS	EDL	21.92	0.9 ***	13	25.77	2.8 NS	13	23.33	0.8 NS	21
	SOL	16.43	0.92 -	7	15.0	0.62 NS	12	13.68	0.5 S	19
MALNUTRIDAS	EDL	20.77	1.2 ***	13	25.0	1.4 NS	10	25.0	1.5 NS	5
	SOL	14.54	0.4 -	11	14.09	1.1 NS	11	14.5	1.17 NS	10

TABLA 7. Valores promedio de la frecuencia con la cual los músculos EDL y SOLEO de los dos tratamientos y el grupo control logran alcanzar la fusión de su respuesta mecánica.

FATIGABILIDAD. MUSCULOS EDL Y SOLEO.

EDAD		15 DIAS			25 DIAS			35 DIAS		
			SEM	N		SEM	N		SEM	N
CONTROL	EDL	66.0	7.87	6	60.5	7.8	10	73.14	7.26	7
	SOL	19.38	3.4	8	31.27	7.4	11	22.36	4.5	14
DESNUTRIDAS	EDL	50.83	5.66 NS	12	53.9	6.32 NS	10	68.27	5.4 NS	11
	SOL	23.62	4.9 NS	8	25.54	7.9 NS	11	30.37	4.2 NS	19
MALNUTRIDAS	EDL	41.75	4.2 **	12	45.44	8.1 NS	9	48.17	5.9 *	6
	SOL	29.09	5.1 NS	11	23.7	3.44 NS	10	10.1	2.51 S	10

TABLA 7. Resultados promedio obtenidos durante una estimulación continua de diez segundos con una frecuencia de 100 Hz, sobre los músculos EDL y SOLEO en los dos tratamientos y el grupo control, para valorar su resistencia a la fatiga.

FUERZA DESARROLLADA POR EL MUSCULO EDL CON DIFERENTES FRECUENCIAS DE ESTIMULACION

Hz	15 DIAS			25 DIAS			35 DIAS		
	C	D	M	C	D	M	C	D	M
1	73.86 ± 4.91	163.05 ± 18.16 ***	170.2 ± 22.49 ***	144.14 ± 13.94	242.3 ± 17.45 ***	228.5 ± 33.21 *	125.35 ± 7.19	180.14 ± 13.65 **	280.45 ± 40.75 ***
10	91.73 ± 6.74	269.7 ± 35.26 ***	269.84 ± 34.97 ***	150.97 ± 18.23	304.75 ± 68.55 ***	278.45 ± 36.3 **	181.29 ± 13.0	197.69 ± 24.98 NS	361.42 ± 60.94 **
20	126.25 ± 10.24	504.88 ± 52.42 ***	393.66 ± 25.03 ***	237.97 ± 27.51	551.74 ± 44.15 ***	448.46 ± 56.57 **	296.79 ± 37.39	337.88 ± 40.82 NS	482.88 ± 84.05 *
30	207.1 ± 21.13	587.14 ± 47.91 ***	468.97 ± 38.5 ***	391.79 ± 46.29	654.05 ± 48.66 **	563.38 ± 61.11 *	381.19 ± 49.51	485.01 ± 46.74 NS	480.25 ± 77.47 NS
40	249.9 ± 26.53	620.44 ± 63.22 ***	474.66 ± 38.41 ***	475.06 ± 48.81	684.61 ± 52.51 *	591.05 ± 71.51 NS	400.05 ± 51.55	534.92 ± 52.03 NS	480.87 ± 85.68 NS
50	254.48 ± 26.88	584.01 ± 51.44 ***	482.94 ± 52.73 **	512.9 ± 50.43	680.78 ± 61.73 NS	549.54 ± 85.26 NS	392.41 ± 50.46	535.84 ± 45.93 NS	429.38 ± 56.66 NS
100	278.65 ± 34.81	474.06 ± 67.99 *	456.64 ± 48.75 **	495.31 ± 42.97	557.29 ± 79.64 NS	452.53 ± 109.6 NS	369.47 ± 46.44	461.7 ± 40.24 NS	377.46 ± 37.0 NS
	(8)	(13)	(13)	(10)	(10)	(10)	(9)	(10)	(6)

TABLA 8. Valores promedio de la fuerza (N/g de tejido) desarrollada por el músculo EDL , a diferentes frecuencias de estimulación, dentro de ambos grupos experimentales y en el grupo control, de las tres edades evaluadas.

FUERZA DESARROLLADA POR EL MUSCULO SOLEO CON DIFERENTES FRECUENCIAS DE ESTIMULACION

Hz	15 DÍAS			25 DÍAS			35 DÍAS		
	C	D	M	C	D	M	C	D	M
1	106.44 ± 36.53	78.86 ± 14.68 NS	194.48 ± 27.43	85.76 ± 6.04	136.19 ± 14.19 **	143.17 ± 15.36 **	84.22 ± 7.18	139.67 ± 7.62 ***	149.8 ± 8.9 ***
10	294.81 ± 31.75	284.81 ± 48.04 NS	277.04 ± 40.49 NS	259.26 ± 24.73	413.95 ± 51.11 *	507.29 ± 38.28 ***	307.51 ± 35.91	537.78 ± 30.78 ***	523.98 ± 49.52 **
20	384.45 ± 30.34	369.27 ± 52.49 NS	428.43 ± 53.18 NS	371.11 ± 30.28	582.18 ± 55.83 **	619.86 ± 42.74 ***	426.96 ± 43.38	655.67 ± 34.83 ***	718.77 ± 36.5 ***
30	425.42 ± 31.89	404.36 ± 62.89 NS	515.27 ± 69.55 NS	419.55 ± 29.86	638.67 ± 57.93 **	655.8 ± 51.18 ***	488.42 ± 46.4	694.72 ± 37.94 **	754.79 ± 54.17 **
40	413.08 ± 33.18	401.87 ± 64.56 NS	535.13 ± 73.73 NS	441.1 ± 34.31	635.53 ± 57.89 *	648.09 ± 60.91 **	492.82 ± 46.12	676.9 ± 39.55 **	738.0 ± 58.72 **
50	394.07 ± 32.63	381.79 ± 44.75 NS	531.78 ± 72.43 NS	422.87 ± 35.58	584.87 ± 58.67 *	594.05 ± 72.44 *	488.71 ± 45.98	634.93 ± 40.12 *	685.51 ± 59.28 *
100	343.77 ± 35.3	354.3 ± 46.59 NS	470.07 ± 60.05 NS	371.39 ± 35.14	525.13 ± 60.51 *	506.78 ± 76.49 NS	459.2 ± 53.12	560.17 ± 33.54 NS	605.5 ± 66.43 NS
	(8)	(10)	(11)	(11)	(12)	(11)	(14)	(19)	(10)

TABLA 8. Valores promedio de la fuerza (N/g de tejido) desarrollada por el músculo EDL , a diferentes frecuencias de estimulación, dentro de ambos grupos experimentales y en el grupo control, de las tres edades evaluadas.

COMPOSICION QUIMICA¹ DETALLADA DE LOS NUTRIENTES²	
Proteína %	23.50
Arginina %	1.44
Cisteína %	1.23
Histeaína %	0.58
Leucina %	1.20
Isoleucina %	1.87
Lisina %	1.40
Metionina %	0.43
Fenilalanina %	1.08
Tirosina %	0.66
Treonina %	0.90
Triptofano %	0.28
Valina %	1.19
Grasa %	6.50
Colesterol ppm	280.0
Fibra cruda %	3.80
Fibra neutro detergente ³ %	13.50
Fibra ácido detergente ⁴ %	5.70
Total de nutrientes digestibles %	77.0
Extracto libre de nitrógeno %	49.4
Energía bruta Kcal/g	4.20
Valor energético ⁵ Kcal/ grm	3.50
Cenizas %	6.80
Calcio %	1.0
Fosforo %	0.65
Potasio %	1.10
Magnesio %	0.20
Sodio %	0.28
Cloro %	0.48
Fluor, ppm	30.0
Hierro, ppm	200.0
Zinc, ppm	73.3
Magnesio, ppm	70.7
Cobre, ppm	16.0
Cobalto, ppm	0.40
Yodo, ppm	0.80
Cromo, ppm	1.40
Selenio, ppm	0.20

TABLA 9. Composición química del alimento suministrado a las ratas del grupo control. La desnutrición en las ratas se provocó aportando el 50% de este alimento.

COMPOSICION NUTRITIVA GENERAL DEL ALIMENTO FORMULAB DIET 5008	
Proteína cruda, no menos de	2.3 %
Grasa cruda, no menos de	6.5 %
Fibra cruda, no menos de	4.0 %
Cenizas, no más de	8.0 %
Minerales adicionales, no más de	2.5 %

TABLA 10. Composición de nutrientes contenida en el alimento suministrado a las ratas del grupo control. La desnutrición en las ratas se provocó aportando el 50% de este alimento.

CONTENIDO EN VITAMINAS	
Carotenos, ppm	4.00
Menadiona, ppm	8.80
Tiamina, ppm	15.1
Rivoflavina, ppm	5.00
Niacina, ppm	60.0
Acido pantoténico, ppm	15.0
Colina, ppm x 100	20.0
Acido fólico, ppm	4.10
Piridoxina, ppm	6.00
Biotina, ppm	0.10
B12 mcg/kg	19.8
Vitamina A UI/grm	15.0
Vitamina D UI/grm	3.30
Vitamina E UI/grm	55.0
Acido ascórbico, mg/grm	-----

TABLA 11. Composición de vitaminas del alimento suministrado a las ratas del grupo control. La desnutrición en las ratas se provocó aportando el 50% de este alimento.

**CONTENIDO NUTRITIVO GENERAL DE LA DIETA CON
EL 6% DE CASEINA TD 90016 WORCESTER
FOUNDATION FOR EXPERIMENTAL BIOLOGY ⁶**

Caseína, alta proteína	69.0 g/Kg
DL-metionina	0.90 g/Kg
Sucrosa	571.8 g/Kg
Almidón de maíz	200.0 g/Kg
Aceite de maíz	53.9 g/Kg
Celulosa	57.82 g/Kg
Mezcla de vitaminas, Teckland (40060)	10.0 g/Kg
Etoxiquina (antioxidante)	0.01 g/Kg
Mezcla mineral deficiente en Ca-P (TD 79055)	13.37 g/Kg
Calcio fosfato, dibásico CaHPO ₄	21.6 g/Kg
Carbonato de calcio CaCO ₃	1.6 g/Kg

TABLA 12. Contenido nutritivo del alimento suministrado a las ratas del tratamiento de malnutrición .

- 1 Basado en la última información del análisis del producto.
- 2 Los nutrientes se expresan en porcentaje excepto en los que se indica. El contenido de humedad se asume que sea del 100.00% para el propósito de cálculos.
- 3 FND = celulosa, hemicelulosa y lignina.
- 4 FND = celulosa, hemicelulosa y lignina.
- 5 Valor energético= Suma de fracciones decimales de proteína, grasa y carbohidratos (ELN) x 4.94 Kcal/ grm, respectivamente.

Fuente: BIOTERIO MEXICO, S. A. DE C. V. DISTRIBUIDOR EXCLUSIVO DE LOS PRODUCTOS PMI FEEDS LAB DIETS EN LA REPUBLICA MEXICANA

- 6 **Fuente:** Harlan Tekland Laboratory Animal Diets.
P. O. Box 44220.
Madison, Wisconsin 53744-4220.
Phone: (608) 277-2074.
Fax: (608) 277-2066.

	ANTIBIOTICO PARA RATAS	ANTIBIOTICO PARA RATAS	DESPARASITANTE PARA RATAS	VITAMINAS
	TYLAN 50	TERRAMICINA (CON HIAMINA)	IVERFULL	VITAFORT-A
REG. SARH	Q-1807-002	Q-0001-019	Q-0449-170.	V-0021-29
ADMINISTRACION	Inyectable (Intramuscular)	En el agua para beber.	Inyectable (Subcutánea)	En el agua para beber.
FORMULA	1 ml contiene: Tilosina 50 mg Propilenglicol 50% Alcohol bencilico 4 ml Excipiente c. b. p. 100ml.	100 g contienen: Oxitetraciclina HCl 5.50 g Cloruro de benzetonio 5.50 g Excipiente c. b. p. 100 g	1 ml contiene: Ivermectina 10mg Excipiente c. b. p. 1ml	100 g contienen: V A: 125,000 UI V D3: 41,500 UI V B12: 500 mcg V E: 40. Rivoflavina 90mg V B1 100mg V B6 50 mg V C 100 mg V K 100mg
DOSIS	2 a 10 mg/Kg de peso cada 24 horas.	500 mg por litro de agua.	400 mg/Kg de peso 0.02 ml/500 g (aproximadamente).	1 g/l de agua
FABRICANTE	Elanco, división de Eli Lilly y Cia. de México S. A. de C. V. Calz. Tlalpan 2024 C. P. 04200 Tels. 5549-3140 y 55446340.	Pfizer, S. A. de C. V. División Salud Animal Km. 63 Carretera México-Toluca. Toluca, Edo. de México.	Laboratorio Aranda S. A. de C. V. San Martín de Porres 105, Carrillo Puerto. Querétaro, Qro.	Parfarm, s. A. Aragón 23, Col. Alamos Del. Benito Juárez. C. P. 03400. México, D. F.

TABLA 13. Características de los antibióticos, desparasitante y vitaminas suministradas a las ratas madre a su llegada al laboratorio y antes de comenzar con el tratamiento experimental al cual estarán sujetas durante la gestación (Ver Metodología).

ANESTESICO: URETANO

DOSIS: 1.6 g/Kg de peso.

PREPARACION 0.700 g de uretano en 3.5 ml de solución salina.

REGLA DE APLICACION: Peso de la rata * 0.007 I = ml de solución salina + uretano.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

REFERENCIAS

1. Aidley, D. J. THE PHYSIOLOGI OF EXCITABLE CELLS. Second Ed. Cambridge University Press. England. 1989.
2. Ameredes, B. T., J. F. Whatchko, M. J. Daood, J. F. Rosas, M. P. Donahoe y R. M. Rogers. GROWTH HORMONE RESTORES AGED DIAPHRAGM MYOSIN COMPOSITION AND PERFORMANCE AFTER CHRONIC UNDERNUTRITION. *J. Appl. Physiol.* 87 (4): 1253-1259. 1999.
3. Ardawi, A. S. M., M. F. Majzoub, I. M. Masood y E. A. Newsholmes. ENZIMATIC AND METABOLIC ADAPTATIONS IN THE GASTROCNEMIUS, PLANTARIS AND SOLEUS MUSCLES OF HIPOCALORIC RATS. *Biochem. J.* 36: 219-25. 1989.
4. Armstrong, R. B. y R. O. Phelps. MUSCLE FIBER TYPE COMPOSITION OF THE RAT HINDLIMB. *Am. J. Anat.* 171: 259-272. 1984.
5. Bartness, T. J.; C. R. Goodlett y P. J. Morgane. EFFECTS OF PRE- AND EARLY POSTNATAL PROTEIN MALNUTRITION ON CARCASS COMPOSITION AND LIPOPROTEIN LIPASE ACTIVITY IN MALE RATS. *Physiol. Behav.* 39 (6): 721-726. 1987.
6. Bedi, K. S., A. R. Mahon y J. L. Smart. A QUANTITATIVE LIGHT MICROSCOPICAL STUDY OF MUSCLES FROM ADULTS RATS PREVIOUSLY UNDERNOURISHED IN EARLY LIFE. *Proc. Nutr. Soc.* 37 (2): 59A-68A. 1978.
7. Bedi, K. S., Birzgalis A. R., A. R. Mahon, J. L. Smart y A. C. Wareham. EARLY LIFE UNDERNUTRITION IN RATS: QUANTITATIVE HISTOLOGY OF SKELETAL MUSCLES FROM UNDERFED YOUNG AND ADULT REFED ANIMALS. *British. J. Nutr.* 47: 417-431. 1982.

8. Birzgalis, A. R., K. S. Bedi, M. Mahon y J. L. Smart. A QUANTITATIVE HISTOLOGICAL AND HISTOCHEMICAL STUDY OF MUSCLES FROM RATS UNDERNOURISHED DURING EARLY LIFE. *J. Anat.* 130: 651-652. 1980.
9. Bissonnette, D. J., A. Madapallimatam y K. N. Jeejeebhoy. EFFECT OF THE HYPOENERGETIC FEEDING AND HIGH-CARBOHIDRATE REFFEDING ON MUSCLE TETANIC TENSION, RELAXATION RATE AND FATIGUE IN SLOW- AND FAST-TWITCH MUSCLES IN RATS. *Am. J. Clin. Nutr.* 66 (2): 293-303. 1997.
10. Bissonnette, D. J. y K. N. Jeejeebhoy. FEEDING A LOW ENERGY DIET AND REFFEDING A CONTROL DIET AFFECT GLYCOLISIS DIFFERENTLY IN THE SLOW- AND FAST-TWITCH MUSCLES OF ADULT MALE WISTAR RATS. *J. Nutr.* 128 (10): 1723-7130. 1998.
11. Bittar, E. E. FUNDAMENTALS OF MEDICAL CELL BIOLOGY. A MULTY-VOLUME WORK, VOLUME 5B. METABOLIC PUMPS AND INTRACELLULAR HOMEOSTASIS, HORMONES AND CELL FUNCTION, INTRACELLULAR COMMUNICATION, CELL MOTILITY AND CONTRACTILITY. *Jair Press. England.* 1992.
12. Block, B. A., T. Imagawa, K. P. Campbell y C. Franzini-Armstrong. STRUCTURAL EVIDENCE FOR DIRECT INTERACTION BETWEEN THE MOLECULAR COMPONENTS OF THE TRANSVERSE TUBULE/SARCOPLASMIC RETICULUM JUNCTION IN THE SKELETAL MUSCLE. *J. Cell. Biol.* 107: 2587-2600. 1988.
13. Brameld, J. M., P. J. Buttery, J. M. Dawson y J. M. H. Harper. NUTRITIONAL AND HORMONAL CONTROL OF SKELETAL-MUSCLE CELL GROWTH AND DIFFERENTIATION. *Proc. Nut. Soc.* 57: 207-217. 1998.
14. Bray, D. CELL MOVEMENTS. *Garland Publishing. U. S. A.* 1992.
15. Brozanski, B. S., M. J. Daood, W. A. LaFramboise, J. F. Watcho, Jr. T. P. Foley, G. S. Butler-Browne, R. G. Whalen, R. D. Guthiere y M. Ontell. EFFECTS OF PERINATAL

UNDERNUTRITION ON ELIMINATION OF IMMATURE MYOSIN ISOFORMS IN THE RAT DIAPHRAGM. *Am. J. Physiol.* 261: L49-54. 1991.

16. Burgos, F. M. C. y F. J. C. Martínez. LA RATA DE LABORATORIO. MANUAL. UNAM ENEP Iztacala. México. 1984.

17. Butler-Browne, G. S. y R. G. Whalen. MYOSIN ISOZYME TRANSITIONS OCCURRING DURING THE POSTNATAL DEVELOPMENT OF THE RAT SOLEUS MUSCLE. *Dev. Biol.* 102: 324-334. 1984.

18. Close, R. DYNAMIC PROPERTIES OF FAST AND SLOW SKELETAL MUSCLES OF THE RAT DURING DEVELOPMENT. *J. Physiol.* 173: 74-95. 1964.

19. Close, R. THE RELATION BETWEEN INTRINSIC SPEED OF SHORTENING AND DURATION OF THE ACTIVE STATE OF MUSCLE. *J. Physiol.* 180: 542-559. 1965.

20. Close, R. DYNAMICS PROPERTIES OF MAMMALIAN SKELETAL MUSCLE. *Physiol. Rev.* 52: 129-197. 1972.

21. Condon, K. L., L. Silberstein, H. M. Blau y W. J. Thompson. DEVELOPMENT OF FIBERS TYPES IN THE PRENATAL RAT HINDLIMB. *Dev. Biol.* 138: 256-274. 1990.

22. D'Albis, A. y G. Butler-Browne. THE HORMONAL CONTROL OF MYOSIN ISOFORM EXPRESSION IN SKELETAL MUSCLE OF MAMMALS: A REVIEW. *Basic Appl. Myol.* 3: 7 - 16. 1993.

23. Darnell, J., H. Lodish y D. Baltimore. MOLECULAR CELL BIOLOGY. Second Ed. Scientific American Books. U. S. A. 1990.

24. Davis, T. A. y P. J. Reeds. THE ROLES OF NUTRITION, DEVELOPMENT AND HORMONE SENSIBILITY IN THE REGULATION OF PROTEIN METABOLISM: AN OVERVIEW. *J. Nutr.* 128: 340s-341s. 1998.

25. Dauncey, M. J. FROM WHOLE BODY TO THE MOLECULA: AN INTEGRATED APPROACH TO THE REGULATION OF METABOLISM AND GROWTH. *Termoch. Acta.* 250: 305-318. 1995.
26. Dauncey, M. J. y R. S. Gilmour. REGULATORY FACTORS IN THE CONTROL OF MUSCLE DEVELOPMENT. *Proc.Nut. Soc.* 55: 543-559. 1996.
27. Daw, C. K., J. W. Starines y T. P. White. MUSCLE ATROPHY AND HYPOPLASIA WITH AGING: IMPACT OF TRAINING AND FOOD RESTRICTION. *J. Appl. Physiol.* 64 (6): 2428-2432. 1988.
28. De Nardi, C., S. Ausoni, P. Moretti, L. Gorza, M. Vallega, M. Buckingham y S. Schiaffino. TYPE 2X MYOSIN HEAVY CHAINS IS CODED BY A MUSCLE FIBER TYPE-SPECIFIC AND DEVELOPMENTALLY REGULATED GENE. *J. Cell Biol.* 123: 823-835. 1993.
29. Desai, M.; N. J. Crowther; A. Lucas y C. N. Hales. ORGAN-SELECTIVE GROWTH IN THE OFFSPRING OF PROTEIN-RESTRICTED MOTHERS. *Br. J. Nutr.* 76 (4): 591-603. 1996.
30. Desai, M. y C. N. Hales. ROLE OF FETAL AND INFANT GROWTH IN PROGRAMMING METABOLISM IN LATER LIFE. *Biol. Rev.* 72: 329-348. 1997.
31. Dobbing J. y J. L. Smart. VULNERABILITY OF DEVELOPING BRAIN AND BEHAVIOUR. *Br. Med. Bull.* 30 (2): 164-168. 1974.
32. Dwyer, C. M. y N. C. Stickland. SOURCES OF VARIATION IN MYOFIBRE NUMBER WITHIN AND BETWEEN LITTERS OF PIGS. *Anim. Prod.* 52: 527-533. 1991.

33. Dwyer, C. M. y N. C. Stickland. DOES THE ANATOMICAL LOCATION OF A MUSCLE AFFECT THE INFLUENCE OF UNDERNUTRITION ON MUSCLE FIBRE NUMBER?. *J. Anat.* 181: 373-376. 1992.
34. Dwyer, C. M.; A. J. Madagwick; A. R. Crook y N. C. Stickland. THE EFFECT OF MATERNAL UNDERNUTRITION ON THE GROWTH AND DEVELOPMENT OF THE GUINEA PIG PLACENTA. *J. Dev. Physiol.* 18 (6): 295-302. 1992.
35. Dwyer, C. M. y N. C. Stickland. THE EFFECTS OF MATERNAL UNDERNUTRITION ON MATERNAL AND FETAL SERUM INSULIN-LIKE GROWTH FACTORS, THYROID HORMONES AND CORTISOL IN THE GUINEA PIG. *J. Dev. Physiol.* 18 (6): 303-313. 1992.
36. Dwyer, C. M., N. C. Stickland y J. M. Fletcher. THE INFLUENCE OF MATERNAL NUTRITION ON MUSCLE FIBER NUMBER DEVELOPMENT IN THE PORCINE FETUS AND ON SUBSEQUENT POSTNATL GROWTH. *J. Anim. Sci.* 72 (4): 911-917. 1994.
37. Dwyer, C. M. y N. C. Stickland. SUPPLEMENTATION OF A RESTRICTED MATERNAL DIET WITH PROTEIN OR CARBOHIDRATE ALONE PREVENTS A REDUCTION IN FETAL MUSCLE FIBRE NUMBER IN THE GUINEA-PIG. *Br. J. Nut.* 72 (2): 173-180. 1994.
38. Dwyer, C. M., A. J. Madgwick, S. S. Ward y N. C. Stickland. EFFECT OF MATERNAL UNDERNUTRITION IN EARLY GESTATION ON THE DEVELOPMENT OF FETAL MYOFIBRES IN THE GUINEA-PIG. *Reprod. Fertil Dev.* 7 (5): 1285-1292. 1995.
39. Ebashi, S. y M. Endo. CALCIUM IONS AND MUSCLE CONTRACTION. *Prog. Biophys.* 18: 123-183. 1968.
40. Ebashi, S., M. Endo y I. Otsuki. CONTROL OF MUSCLE CONTRACTION. *Quart. Rev. Biophys.* 2: 351-384. 1969.

41. Eddinger, T. J: MYOSIN HEAVY CHAIN ISOFORMS AND DYNAMIC CONTRACTILE PROPERTIES: SKELETAL VERSUS SMOOTH MUSCLE. *Comp. Biochem. Physiol.* 119: 425-434. 1998.
42. Egelman, E. H. y A. Orlova. NEW INSIGHTS IN ACTIN FLAMENT DYNAMICS. *Curr. Op. Struc. Biol.* 5: 172-180. 1995.
43. Elliot, W. H. y D. C. Elliot. *BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY.* Oxford University Press. U. S. A. 1997.
44. Emery, P. W. y P. Sanderson. EFFECT OF DIETARY RESTRICTION ON PROTEIN SYNTHESIS AND WOUND HEALING AFTER SURGERY IN THE RAT. *Clin. Sci.* 89 (4): 383-388. 1995.
45. Falkner, F. y J. M. Tanner. *HUMAN GROWTH. POSTNATAL GROWTH.* Plenum Press. New York. U. S. A. 1978.
46. Fiorotto, M. L. y T. A. Davis. FOOD INTAKE ALTERS MUSCLE PROTEIN GAIN WITH LITTLE EFFECT ON Na(+)-K(+)-ATPase AND MYOSIN ISOFORMS IN SUCKLED RATS. *Am. J. Physiol.* 272 (5): R1461-1471. 1997.
47. Fiorotto, M. L., T. A. Davis y P. J. Reeds. REGULATION OF MYOFIBRILLAR PROTEINS TURNOVER DURING MATURATION IN NORMAL AND UNDERNOURISHED RAT PUPS. *Am. J. Physiol. Reg. Integr. Comp. Physiol.* 278 (4): R845-854. 2000.
48. Franzini-Armstrong, C. STUDIES OF THE TRIAD. I. STRUCTURE OF THE JUNCTION IN FROG TWITCH FIBRES. *J. Cell Biol.* 47: 488-499. 1970.
49. Franzini-Armstrong, C. y R. K. Porter. SARCOLEMMAL INVAGINATIONS CONSTITUING THE T SYSTEM IN FISH MUSCLE FIBRES. *J. Cell Biol.* 22: 675-696. 1964.
50. Geeves, M. A. THE DYNAMICS OF ACTIN AND MYOSIN ASSOCIATIONS AND THE CROSSBRIDGE MODEL OF MUSCLE CONTRACTION. *Biochem. J.* 274: 1-14. 1991.

51. Gleeson, T. T. POST-EXERCISE LACTATE METABOLISM: A COMPARATIVE REVIEW OF SITES, PATHWAYS, AND REGULATION. *Annu. Rev. Physiol.* 58: 565-581. 1996.
52. Goldberg, A. L. y J. F. Dice. INTRACELLULAR PROTEIN DEGRADATION IN MAMMALIAN AND BACTERIAL CELLS. *Annu. Rev. Biochem.* 43: 835-869. 1974.
53. Goldspink, D. F. y G. Goldspink. AGE-RELATED CHANGES IN PROTEIN TURNOVER AND THE RIBONUCLEIC ACID OF THE DIAPHRAGM MUSCLE OF NORMAL AND DYSTROPHIC HAMSTERS. *Biochem. J.* 162(1): 191-194. 1977.
54. Goldspink, D. F. DEVELOPMENT AND SPECIALIZATION OF SKELETAL MUSCLE. Society of Experimental Biology Seminar Series 7. Cambridge University Press. New York. U. S. A. 1980.
55. Goldspink, G. BIOCHEMICAL AND PHYSIOLOGICAL CHANGES ASSOCIATED WITH THE POST-NATAL DEVELOPMENT OF THE *biceps brachii*. *Comp. Biochem. Physiol.* 1962.
56. Goldspink, G. THE PROLIFERATION OF MYOFIBRILS DURING FIBRE GROWTH. *J. Cell Sci.* 6 (2): 593-603. 1970.
57. Goldspink, G. CHANGES IN STRIATED MUSCLE FIBRES DURING CONTRACTION AND GROWTH WITH PARTICULAR REFERENCE TO MYOFIBRIL SPLITTING. *J. Cell Sci.* 9 (1): 123-137. 1971.
58. Goldspink, G. y P. S. Ward. CHANGES IN RODENT MUSCLE FIBRE TYPES DURING POST-NATAL GROWTH, UNDERNUTRITION AND EXERCISE. *J. Physiol.* 296: 453-469. 1979.
59. Gramke, B., Lyons G. E., Haselgrove J., Kelly A. M. y N. A. Rubinstein. THYROIDAL AND NEURAL CONTROL OF MYOSIN TRANSITIONS DURING DEVELOPMENT OF RAT FATS AND SLOW MUSCLES. *FEBS lett.* 156: 335-339. 1986.

60. Gramsbergen, A. y J. Westerga. LOCOMOTOR DEVELOPMENT IN UNDERNOURISHED RATS. *Behav. Brain Res.* 8 (48): 57-64. 1992.
61. Gregory, P., Low R. B. y W. S. Stirewalt. CHANGES IN SKELETAL-MUSCLE MYOSIN ISOENZYMES WITH HYPERTROPHY AND EXERCISE. *Biochem. J.* 238: 55-63. 1986.
62. Griffin, G. E. y G. Goldspink. THE INCREASE IN SKELETAL MUSCLE MASS IN MALE AND FEMALE MICE. *Anat. Rec.* 177 (3): 465-469. 1973.
63. Guyton, A. C. y J. E. Hall. HUMAN PHYSIOLOGY AND MECHANISM OF DISEASE. Sixth ed. W. B. Saunders Company. U. S. A. 1998.
64. Haltia, M., O. Berlin, H. Schucht y P. Sourander. POSTNATAL DIFFERENTIATION AND GROWTH OF SKELETAL MUSCLE FIBRES IN NORMAL AND UNDERNOURISHED RATS. *J. Neurological Sci.* 36: 25-39. 1978.
65. Handel, S. E. y N. C. Stickland. THE GROWTH AND DIFFERENTIATION OF PORCINE SKELETAL MUSCLE FIBRE TYPES AND THE INFLUENCE OF BIRTHWEIGHT. *J. Anat.* 152: 107-119. 1987.
66. Hanson, J. y H. E. Huxley. THE STRUCTURAL BASIS OF THE CROSS-STRIATIONS IN MUSCLE. *Nature, Lond.* 172: 530-532. 1955.
67. Hanson, J. y J. Lowy. THE STRUCTURE OF F-ACTIN AND OF ACTIN FILAMENTS ISOLATED FROM MUSCLE. *J. Molec. Biol.* 6: 46-60. 1963.
68. Harris, A. J., R. B. Fitzsimons y J. C. McEwan. NEURAL CONTROL OF THE SEQUENCE OF EXPRESSION OF MYOSIN HEAVY CHAIN ISOFORMS IN FOETAL MAMMALIAN MUSCLES. *Development.* 107: 751-769. 1989.

69. Harrison, A. P., D. R. Tivey, T. Clausen, C. Duchamp y M. J. Dauncey. ROLE OF THYROID HORMONES IN EARLY POSTNATAL DEVELOPMENT OF SKEETAL MUSCLE AND ITS IMPLICATIONS FOR UNDERNUTRITION. *Br. J. Nutr.* 76 (6): 841-855. 1996.
70. Hasselbach, W. RELAXING FACTOR AND THE RALAXATION OF MUSCLE. *Prog. Biophys.* 14: 167-222. 1964.
71. Holmes, K. C. MUSCLE PROTEINS-THEIR ACTIONS AND INTERACTIONS. *Curr. Op. Struc. Biol.* 6: 781-789. 1996.
72. Houdusse, A. y H. L. Sweeney. MYOSIN MOTORS: MISSING STRUCTURES AND HIDDEN SPRINGS. *Curr. Op. Struc. Biol.* 11: 182-194. 2001.
73. Howells, K. F., T. C. Jordan y S. M. Piggott. EFFECTS OF PRE- AND PERINATAL RESTRICTED FOOD INTAKE ON THE RAT CEREBELLUM. *J. Physiol. (Lond).* 272 (1): 6P-7P. 1977.
74. Howells, K. F y T. C. Jordan. THE MYOFIBRIL CONTENT OF HISTOCHEMICALLY CHARACTERIZED RAT MUSCLE FIBRE TYPES. *J. Physiol. (Lond).* 284: 35P-38P. 1978.
75. Huxley, A. F. MUSCLE STRUCTURE AND THEORIES OF CONTRACTION. *Progr. Biophys.* 7: 255-318. 1957.
76. Huxley, A. F. y R. M. Simmons. PROPOSED MECHANISM OF FORCE GENERATION IN STRIATED MUSCLE. *Nature.* 233: 533-538. 1971.
77. Huxley, A. F. y R. Niedergerke. STRUCTURAL CHANGES IN MUSCLE DURING CONTRACTION. INTERFERENCE MICROSCOPY OF LIVING MUSCLE FIBRES. *Nature.* 173: 971-973. 1954.
78. Huxley, H. E. THE DOUBLE ARRAY OF FILAMENTS IN CROSS-STRIATED MUSCLE. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 3: 631-648. 1957.

79. Huxley, H. E. ELECTRON MICROSCOPE STUDIES ON THE STRUCTURE OF NATURAL AND SYNTHETIC PROTEIN FILAMENTS FROM STRIATED MUSCLE. *J. Molec. Biol.* 7: 281-308. 1963.
80. Huxley, H. E. y J. Hanson. CHANGES IN THE CROSS-STRIATIONS OF MUSCLE DURING CONTRACTION AND STRETCH AND THEIR STRUCTURAL INTERPRETATION. *Nature*, Lond. 173: 973-976. 1954.
81. Ihemelandu, E. C. FIBRE NUMBER AND SIZES OF MOUSE SOLEUS MUSCLE IN EARLY POSTNATAL PROTEIN MALNUTRITION. *Acta Anat. (Basel)*. 121 (2): 89-93. 1985.
82. Josephson, R. K. CONTRACTION DYNAMICS AND POWER OUTPUT OF SKELETAL MUSCLE. *Annu. Rev. Physiol.* 55: 527-546. 1993.
83. Kanarek, R. B.; P. M. Schoenfeld y P. J. Morgane. MATERNAL MALNUTRITION IN THE RAT: EFFECTS ON FOOD INTAKE AND BODY WEIGHT. *Physiol. Behav.* 38 (4): 509-515. 1986.
84. Kandel, E. R. y J. H. Schwartz. PRINCIPLES OF NEURAL SCIENCE. Elsevier. U. S. A. 1997.
85. Karp, G. CELL AND MOVEMENTS BIOLOGY. CONCEPTS AND EXPERIMENTS. John Wiley and Sons. U. S. A. 1996.
86. Kelsen S. G.; M. Frence y S. Kappor. EFFECTS OF PROLONGED UNDERNUTRITION ON STRUCTURE AND FUNCTION OF THE DIAPHRAGM. *J. Appl. Physiol.* 58 (4): 1354-1359. 1985.
87. Kelly, A. M. y N. A. Rubinstein. DEVELOPMENT OF NEUROMUSCULAR SPECIALIZATION. *Med. Sci. Sports Exerc.* 18 (3): 292-298. 1986.

88. Kendrick-Jones, J. y S. V. Perry. THE ENZYMES OF ADENINE NUCLEOTIDE METABOLISM IN DEVELOPING SKELETAL MUSCLE. *Biochem. J.* 103: 207. 1967.
89. Klewer, R. L. y R. M. Rasmussen. MALNUTRITION DURING THE REPRODUCTIVE CYCLE: EFFECTS ON GALACTOPOIETIC HORMONES AND LACTATIONAL PERFORMANCE IN THE RAT. *Am. J. Clin. Nutr.* 926-935. 1987.
90. Koerts De Lang, E., A. M. Schools, E. F. Wouters, G. Gayan Ramírez y M. Decramer. CONTRACTILE PROPERTIES AND HISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF THE RAT DIAPHRAGM AFTER PROLONGED TRIAMCINOLONE TREATMENT AND NUTRITIONAL DEPRIVATION. *J. Muscle Res. Cell. Motil.* 19 (5): 549-555. 1998.
91. Komisaruk, R. B., N. T. Adler y J. Hutchinson. GENERAL SENSORY FIELD: ENLARGEMENT BY ESTROGEN TREATMENT IN FEMALE RAT. *Science.* 178: 1295-1298. 1972.
92. Loeb, G. E. y C. Gans. ELECTROMYOGRAPHY FOR EXPERIMENTALISTS. The University of Chicago Press. U. S. A. 1986.
93. Loewy, A. G. y P. Siekevitz. CELL STRUCTURE AND FUNTION. Second ed. Rinehart Winston. U. S. A. 1969.
94. Lopes, J., D. M. Russell, B. S. Whitwell y K. N. Jeejeebhoy. SKELETAL MUSCLE FUNCTION IN MALNUTRITION. *Amer. J. Clin. Nut.* 36: 602-610. 1982.
95. Lymn, R. W. y E. W. Taylor. MECHANISM OF ADENOSINE TRIPHOSPHATE HYDROLISIS BY ACTOMYOSIN. *Biochemistry.* 10: 4617-4624. 1971.
96. Mabuchi, K., Szvetko D., Pinter K. y F. A. Sreter. TYPES IIB TO IIA FIBER TRANSFORMATION IN INTERMITTENTLY STIMULATED RABBIT MUSCLES. *Am. J. Physiol.* 242 (Cell Physiol. 11): C373-C381. 1982.

97. MacLennan, D. H. y P. T. S. Wong. ISOLATION OF A CALCIUM-SEQUESTERING PROTEIN FROM SARCOPLASMIC RETICULUM. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 68: 1231-1235. 1971.
98. Manherz, H. G. y R. S. Goody. PROTEINS OF CONTRACTILE SYSTEMS. *Ann. Rev. Biochem.* 45: 427-465. 1976.
99. McGough, A. F-ACTIN-BINDING PROTEINS. *Curr. Op. Struc. Biol.* 8: 166-176. 1998.
100. Montgomery, R. D. MUSCLE MORPHOLOGY IN INFANTILE PROTEIN-MALNUTRITION. *J. Clin. Path.* 15: 511-521. 1962.
101. Morgane, P. J., M. Miller, T. Kemper, W. Stern, W. Forbes, R. Hall, J. Brozino, J. Kissane, E. Hawrylewicz y O. Resnick. THE EFFECTS OF PROTEIN MALNUTRITION ON THE DEVELOPING CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN THE RAT. *Neurosc. & Biobehav. Rev.* 2: 137-230. 1978.
102. Morgane, P. J., Austin-LaFrance, J. Bronzino, J. Tonkiss, S. Diaz-Cintra, L. Cintra, T. Kemper y J. R. Galler. PRENATAL MALNUTRITION AND DEVELOPMENT OF THE BRAIN. *Neurosc. & Biobehav. Rev.* 17: 91-128. 1993.
103. Nascimento, O. J., K. Madi, J. B. Guedes e Silva, P. J. Soares Filho, M. D. Hahn, B. Couto y M. R. Freitas. STRIATED MUSCLE IN PROTEIN MALNUTRITION: AN EXPERIMENTAL STUDY IN ALBINO RATS. *Arq. Neuropsiquiatr.* 48 (4): 395-402. 1990.
104. Ordahl, C. P. y N. M. Le Douarin. TWO MYOGENIC LINEAGES WITHIN THE DEVELOPING SOMITE. *Develop.* 114: 339-353. 1992.
105. Otsuki, I, K. Maruyama y S. Ebashi. REGULATORY AND CYTOSKELETAL PROTEINS OF VERTEBRATE SKELETAL MUSCLE. *Adv. Protein Chemistry.* 38: 1-67. 1986.

106. Perry, S. V. MOLECULAR MECHANISMS IN STRIATED MUSCLE. Cambridge University Press. Greath Britain. 1996.
107. Pette, D. y R. S. Staron. CELLULAR AND MOLECULAR DIVERSITIES OF MAMMALIAN SKELETAL MUSCLE FIBERS. Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 116: 2-47. 1999.
108. Pollard, T. D. REFLECTIONS ON A QUARTER CENTURY OF RESEARCH ON CONTRACTILE SYSTEMS. TIBS. 25: 607-611. 2000.
109. Popesko, P., V. Rajtová y J. Horák. ANATOMY OF THE SMALL LABORATORY ANIMALS. Wolfe. England. 1992.
110. Porter, K. R. y G. E. Palade. STUDIES ON THE ENDOPLASMIC RETICULUM. III. ITS FORM AND DISTRIBUTION IN THE STRIATED MUSCLE CELLS. J. Biophys. Biochem. Cytol. 3: 269-300. 1957.
111. Prakash, Y. S., M. Fournier y G. C. Sieck. EFFECT OF PRENATAL UNDERNUTRITION ON DEVELOPING RAT DIAPHRAGM. J. Appl. Physiol. 75 (3): 1044-1052. 1993.
112. Raju, N. V. EFFECT OF EARLY MALNUTRITION ON MUSCLE FUNCTION AND METABOLISM IN RATS. Life Sci. 15: 949-960. 1975.
113. Reis, D. J. y F. Wooten. THE RELATION OF BLOOD FLOW TO MYOGLOBIN, CAPILLARY DENSITY AND TWITCH CHARACTERISTICS IN RED AND WHITE SKELETAL MUSCLE IN CAT. J. Physiol. 210: 124- 135. 1970.
114. Riley D. A. MULTIPLE INNERVATION OF FIBER TYPES IN THE SOLEUS MUSCLE OF POSTNATAL RATS. Exp. Neurol. 56 (2): 400-409. 1977.
115. Rowe, R. W. D. EFFECT OF LOW NUTRITION ON SIZE OF STRIATED MUSCLE FIBRES IN THE MOUSE. J. Exp. Zool. 167: 353-358. 1968.

116. Rowe, W. y G. Goldspink. MUSCLE FIBRE GROWTH IN DIFFERENT MUSCLES IN BOTH SEXES OF MICE. *J. Anat.* 104 (3): 519-530. 1969.
117. Russell, D. M., P. M. Walker, L. A. Leiter, A. A. F. Sima, W. K. Tanner, D. A. G. Mickle y K. N. Jeejeebhoy. METABOLIC AND STRUCTURAL CHANGES IN SKELETAL MUSCLE DURING HYPOCALORIC DIETING. *Am. J. Clin. Nutr.* 39: 503-513. 1984.
118. Rutschmann, M., Dahlmann B. y H. Reinauer. LOST OF FAST WITCH ISOMYOSINS IN SKELETAL MUSCLES OF THE DIABETIC RAT. *Biochem. J.* 221: 645-650. 1984.
119. Sandoval, H. V. EFECTO DE LA DESNUTRICION NEONATAL SOBRE LA ACTIVIDAD CONTRACTIL DEL MUSCULO ESQUELETICO DE LA RATA. Tesis de Licenciatura. UNAM. ENEP Iztacala. 57 pp. 1992.
120. Schiaffino, S. y C. Reggiani. MOLECULAR DIVERSITY OF MYOFIBRILLAR PROTEINS: GENE REGULATION AND FUNCTIONAL SIGNIFICANCE. *Physiol. Rev.* 76 (2): 371- 423. 1996.
121. Selby, C. C. y R. S. Bear. THE STRUCTURE OF THE ACTIN-RICH FILAMENTS OF MUSCLES ACCORDING TO X-RAY DIFFRACTION. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 2: 71-85. 1956.
122. Smart J. L., J. Dobbin, B. P. Adlar, A. Lynch y J. Sands. VULNERABILITY OF DEVELOPING BRAIN: RELATIVE EFFECTS OF GROWTH RESTRICTION DURING THE FETAL AND SUCKLING PERIODS ON BEHAVIOR AND BRAIN COMPOSITION OF ADULTS RATS. *J. Nutr.* 103 (9): 1327-1338. 1973.
123. Snoek, A.; C. Remacle; B. Reusens y J. J. Hoet. EFFECT OF A LOW PROTEIN DIET DURING PREGNANCY ON THE FETAL RAT ENDOCRINE PANCREAS. *Biol. Neonate.* 57 (2): 107-118. 1990.

124. Speralakis, N. CELL PHYSIOLOGY. SOURCE BOOK. Second ed. Academic Press. U. S. A. 1995.
125. Stickland, N. C. y G. Goldspink. EFFECTS OF SEVERE ENERGY AND PROTEIN DEFICIENCIES ON THE FIBRES AND NUCLEI OF SKELETAL MUSCLE OF PIGS. British J. Nutr. 34 (2): 421-428. 1975.
126. Stickland, N. C., Widdowson, E. M. y G. Goldspink. EFFECTS OF SEVERE ENERGY AND PROTEIN DEFICIENCIES ON THE FIBRES AND NUCLEI IN THE SKELETAL OF PIGS. Br. J. Nutr. 34: 421-428. 1975.
127. Stockdale, F. E. MYOGENIC CELL LINAGES. Dev. Biol. 154 (2): 284-298. 1992.
128. Sugiura, T.; H. Matoba; Y. Kawai y N. Murakami. MYOSIN HEAVY CHAIN ISOFORM TRANSITION IN AGEING FAST AND SLOW MUSCLES OF THE RAT. Acta Physiol. Scand. 144 (4): 419-423. 1992.
129. Swatland, H. J. y R. G. Cassens. PRENATAL DEVELOPMENT, HISTOCHEMISTRY AND INNERVATION OF PORCINE MUSCLE. J. Anim. Sci. 36 (2): 343-354. 1973.
130. Symons, M. E., J. A. Bird, L. Clarke, J. J. Gate y M. A. Lomax. NUTRITION, TEMPERATURE AND HOMEOSTASIS DURING PERINATAL DEVELOPMENT. Exp. Physiol. 80: 907-940. 1995.
131. Taskar, K. y P. G. Turpule. INFLUENCE OF PROTEIN AND CALORIE DEFICIENCIES IN THE RAT ON THE ENERGY-TRANSFER REACTIONS OF THE STRIATED MUSCLE. Biochem. J. 92 (2): 391-398. 1964.
132. Vanswearingen, J. M. y C. Lance-Jones. SLOW AND FAST MUSCLE FIBERS AND PREFERENTIALLY DERIVED FROM MYOBLASTS MIGRATING INTO THE CHICK LIMB BUD AT DIFFERENT DEVELOPMENTAL TIMES. Dev. Biol. 170: 321-337. 1995.

133. Vander, A. J., J. H. Sherman y D. S. Luciano. HUMAN PHYSIOLOGY: THE MECHANISMS OF BODY FUNCTION. Second ed. MacGraw-Hill. U. S. A. 1975.
134. Volkmann, N. y D. Hanein. ACTOMYOSIN: LAW AND ORDER IN MOTILITY. *Curr. Op. Cell Biol.* 12: 26-34. 2000.
135. Ward, S. S. y N. C. Stickland. WHY ARE SLOW AND FAST MUSCLES DIFFERENTIALLY AFFECTED DURING PRENATAL UNDERNUTRITION? *Muscle & Nerve.* 14 (3): 259- 267. 1991.
136. Ward, S. S. y N. C. Stickland. THE EFFECTS OF UNDERNUTRITION IN THE EARLY POSTNATAL PERIOD ON SKELETAL MUSCLE TISSUE. *British. J. Nut.* 69: 141-150. 1993.
137. Wareham, A., M. Mahon, K. S. Bedi y J. L. Smart. EARLY LIFE UNDERNUTRITION IN RATS. *Br. J. Nutr.* 47: 433-437. 1982.
138. Whatson, T. S., W. J. Moore, J. L. Smart y J. Doobing. EARLY NUTRITION: SUBSEQUENT GROWTH OF MALE AND FEMALE RATS. *Life Sci.* 22: 179-186. 1978.
139. Wigmore, P. M. y N. C. Stickland. MUSCLE DEVELOPMENT IN LARGE AND SMALL PIG FETUSES. *J. Anat.* 137 (2): 235-245. 1983.
140. Wilkie, D. R. HEAT WORK AND PHOSPHORYLCREATINE BREAKDOWN IN MUSCLE. *J. Physiol. Lond.* 195: 157-183. 1968.
141. Wilson, E. D. W., K. H. Fisher y P. A. García. PRINCIPLES OF NUTRITION. Fourth ed. John Wiley & Sons. U. S. A. 1979.
142. Wilson, S. J., J. J. Ross y A. J. Harris. A CRITICAL PERIOD FOR FORMATION OF SECONDARY MYOTUBES DEFINED BY PRENATAL UNDERNOURISHMENT IN RATS. *Development.* 102 (4): 815-821. 1988.

143. Winick, M. y A. Noble. CELLULAR RESPONSE IN RATS DURING MALNUTRITION AT VARIOUS AGES. J. Nutr. 89: 300-306. 1966.
144. Winick, M. HUMAN NUTRITION. NUTRITION PRE- AND POSTNATAL DEVELOPMENT. Plenum Press. New York. U. S. A. 1979.
145. Wykes, L. J., M. Fiorotto, D. G. Burrin, M. Del Rosario, M. E. Frazer, W. G. Pond y F. Jahoor. CHRONIC LOW PROTEIN INTAKE REDUCES TISSUE PROTEIN SINTESIS IN THE PIG MODEL OF PROTEIN MALNUTRITION. J. Nutr. 126 (5): 1481- 1488. 1996.
146. Zar, J. H. BIOSTATISTICAL ANALYSIS. Prentice-Hall. Englewood Cliffs. New Jersey, U. S. A. 1974.
147. Zeman, F. J. GROWTH AND REPRODUCTION IN THE CHRONICALLY NUTRIENT-DEPRIVED RAT GROWTH. Growth. 1B: 234-253. 1984.

PAGINAS WEB

- I. <http://btc.montana.edu/olympics/nutrition/fuel01.html>
- II. <http://btc.montana.edu/olympics/physiology/mf01.html>
- III. <http://cbe.nyu.edu/LBEfolleto.html>
- IV. <http://dahweb.engr.ucdavis.edu/dahweb/228.site/>
- V. <http://faculty.stcc.mass.edu/tamarkin/AP/AP10pages/sliding.htm>
- VI. <http://harveyproject.science.wayne.edu/development/muscle/mushis.html>
- VII. <http://irix.bris.ac.uk/~ns8786/>
- VIII. <http://mindquest.net/biology/anatomy/guides/outline-muscle.html>
- IX. <http://rccs.ee.washington.edu/BRL/>
- X. http://shs.westport.k12.ct.us/mj.vl/anatomy/muscular/musclecycle_bw.gif
- XI. <http://shs.westport.k12.ct.us/mj.vl/anatomy/muscular/twitchquiz.htm>
- XII. <http://www.bmb.leeds.ac.uk/illingworth/muscle/>
- XIII. http://www.bris.ac.uk/Depts/Physiology/ugteach/ugindex/m1_index/nm_tut3/
- XIV. http://www.bris.ac.uk/Depts/Physiology/ugteach/ugindex/m1_index/nm_tut4/
- XV. http://www.bris.ac.uk/Depts/Physiology/ugteach/ugindex/m1_index/nm_tension/

- XVI. http://www.bris.ac.uk/Depts/Physiology/ugteach/ugindex/m1_index/nm_tut5/
- XVII. <http://www.coach.org/>
- XVIII. http://www.cybertesis.cl/www-tesis/Tesis/NVandiest/these_body.html
- XIX. <http://www.drkoop.com>
- XX. <http://www.geocities.com/HotSprings/5484/index.html>
- XXI. <http://www.geocities.com/HotSprings/5484/mphysiology.htm>
- XXII. <http://www.halcyon.com/gasman/bscphys.htm>
- XXIII. <http://www.montana.edu/~wwwbi/staff/creel/biol411/>
- XXIV. <http://www.personal.psu.edu/faculty/j/h/jhc10/KINES484/>
- XXV. <http://www.sci.sdsu.edu/Faculty/Paul.Paolini/ppp/lecture18/>
- XXVI. http://www.teaching.anhb.uwa.edu.au/mb140/TextOnly/musc_to.htm
- XXVII. <http://www.uanarino.edu.co/Odonto/semicre/tema15.htm>
- XXVIII. <http://www.uic.edu/classes/phyb/phyb516/index.htm>
- XXIX. <http://www.uth.tmc.edu/apstracts/1999/jap/January/9A.html>
- XXX. <http://www.uwo.ca/anatomy/Research/pam.htm#Research>