



Hipertrofia muscular esquelética humana induzida pelo exercício físico

Exercise-induced human skeletal muscle

Bernardo Neme Ide¹

Fernanda Lorenzi Lazarim²

Denise Vaz de Macedo³

1 Bacharel em Educação Física.
Mestre e Doutorando em Biodinâmica
do Movimento Humano - UNICAMP

2 Bacharel e Licenciada em Educação
Física. Doutora em Biologia Funcional
e Molecular - UNICAMP

3 Bacharel em Ciências Biológicas.
Mestre e Doutora em Biologia
Funcional e Molecular. Pós-Doutora
pela Université de l'Etat a Liege –
Bélgica. Livre Docente – UNICAMP.

Coordenadora do Laboratório de
Bioquímica do Exercício – LABEX –
UNICAMP.

Correspondência:

Denise Vaz de Macedo
Laboratório de Bioquímica do
Exercício – LABEX - UNICAMP.
Cidade Universitária Zeferino Vaz -
Instituto de Biologia.
Cx. Postal 6.109. CEP: 13.083-970.
Campinas – SP. Brasil.
Fone: (19) 3521 6146 ou 3521 6145
Fax: (19) 3521 6129.
E-mail: labex@unicamp.br

Resumo

A resposta adaptativa ao treinamento físico é determinada pelo tipo, volume e frequência de aplicação dos estímulos, que ativam vias de sinalização distintas, a transcrição de genes específicos e posterior síntese protéica. O treinamento resistido está relacionado à ativação da enzima mTOR, proporcionada pelo hormônio IGF-1 e estimulada pela insulina, quando um carboidrato é consumido após a atividade física. Estas vias de sinalização levam à inibição da transcrição de genes relacionados à atrofia e aumento da síntese de proteínas contráteis e metabólicas, proporcionando um aumento da massa muscular, conhecido como hipertrofia. Atualmente, evidências sugerem que, além das sinalizações dos hormônios, os estímulos mecânicos (mecanotransdução) também podem influenciar a ativação gênica durante o processo hipertrófico. A ativação de células satélites, proporcionada pelo estresse mecânico, fatores de crescimento, radicais livres e citocinas é de suma importância para o crescimento muscular. Devido à relevância deste assunto, o presente trabalho traz uma revisão da literatura a respeito dos processos envolvidos na resposta hipertrófica, em decorrência do treinamento físico. Embora o processo hipertrófico seja bastante estudado, os mecanismos moleculares, tanto em nível gênico quanto protéico, envolvidos no processo adaptativo ainda não são totalmente compreendidos. Neste sentido, o avanço nas técnicas de biologia molecular como genômica, transcriptoma e proteômica abrem caminhos para futuras investigações nesta área.

Palavras-chave: treino resistido, adaptações ao treinamento de força, células satélites, IGF-1, síntese protéica.

Abstract

The adaptation process to physical training is determined by the type, volume and frequency of stimulation, activating distinct signaling pathways, specific gene transcription and then protein synthesis. Resistance-training is related to mTOR enzyme activation induced by IGF-1 and stimulated by insulin when carbohydrates are consumed after physical activity. These pathways, may lead to the inhibition of gene transcription related to atrophy and the increment of contractile and metabolic protein synthesis causing an increase on muscle mass known as hypertrophy. Presently, there is evidence to suggest that besides hormone signaling pathways, mechanical stimulation (mechanotransduction) may also influence the gene activation during the hypertrophic process. The satellite cells activation induced by mechanical stress, growth factors, free radicals, and cytokines is crucial for muscle growth. Due to the importance of this topic, the present study, proposes a literature review about the processes related to the hypertrophic responses to physical training. Despite the frequent studies on the hypertrophic process, the molecular mechanisms (both at gene and protein levels) involved in the adaptation process is yet to be fully understood. Thus, advances in molecular biology techniques such as genomic, transcriptoma and proteomic open ways for future investigations in this area.

Key words: Resistance-training, strength training adaptations, satellite cells, IGF-1, protein synthesis.

INTRODUÇÃO

O estímulo do exercício físico gera um distúrbio da homeostase celular, que ativa proteínas quinases e fosfatases, envolvidas em vias de sinalização intracelulares. Estas, por sua vez, ativam a transcrição de genes específicos e a posterior síntese de proteínas. Nesse contexto, observa-se que o processo adaptativo induzido pelo treinamento físico sistematizado é decorrente de um efeito cumulativo da ativação destas vias, a cada sessão de treino. Todas as diferentes vias são estimuladas durante o exercício e permanecem ativadas por poucas horas (2-3 horas) após o término da atividade. Já o processo de síntese protéica pode permanecer estimulado por mais de 24 horas, sendo influenciado em grande parte pela disponibilidade de nutrientes.^{1,2} Dessa forma, para que a resposta adaptativa seja positiva, é necessário um tempo de recuperação adequado.

O fenótipo adaptativo resultante será determinado de acordo com a configuração do treino, dada pela manipulação de variáveis, como a intensidade, volume e pausas. A manipulação dessas variáveis desencadeará respostas distintas, de acordo com o tipo de fibras recrutadas, magnitude de microtraumas gerados na musculatura, respostas hormonais distintas, magnitude de alterações nas concentrações de metabólitos, e o tempo de duração destas alterações.³

Os eventos adaptativos decorrentes do treinamento resistido ocorrem, tanto ao nível estrutural (aumento da massa muscular – que envolve síntese de proteínas contráteis, enzimas, citoesqueleto, etc), como ao nível neural, em estruturas adjacentes (motoneurônios).³ Incrementos nas capacidades de força, potência, e/ou resistência resultam, em grande parte, destas adaptações.⁴ Essa capacidade de modificação das estruturas e/ou fenótipos, frente às diferentes demandas funcionais impostas pelo exercício físico é denominada na literatura de plasticidade muscular.^{5,6}

O aumento da massa muscular em resposta ao treinamento resistido é conhecido como hipertrofia. A hipertrofia muscular esquelética humana é definida como uma adaptação morfológica, caracterizada por um aumento na área em corte transversal das fibras, decorrente do balanço positivo na razão síntese/degradação protéica.⁷⁻⁹ O processo é modulado através de sinais extracelulares que interagem com receptores na superfície da célula, ativando vias de sinalização que alteram a expressão gênica, remodelando a fibra muscular.⁷ O mecanismo como um todo é viabilizado pelo aumento da inserção de núcleos na célula, favorecendo a transcrição gênica. Desta forma, para que o processo hipertrófico ocorra, é necessário um incremento no número de núcleos, assim como um aumento no volume citoplasmático, como ilustra a Figura 1.¹⁰

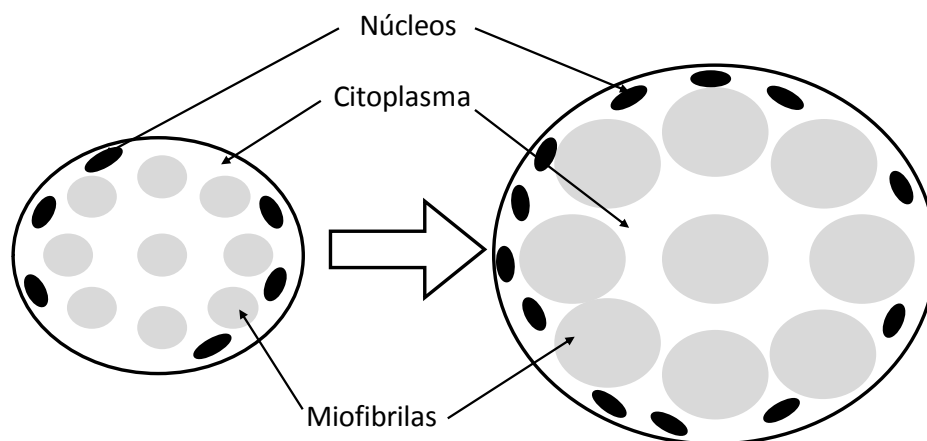


Figura 1: Aumento da área em corte transversal de uma fibra muscular, decorrente de incrementos no número de núcleos e do volume citoplasmático.

Nesse contexto plástico-adaptativo, a literatura aponta para vários estímulos como responsáveis pela resposta hipertrófica induzida pela atividade física. Dentre eles, destacam-se: os mecânicos promovidos pela contração muscular per se;¹¹⁻¹⁴ a alteração no estado energético celular - em função de um determinado tempo de estímulo das vias metabólicas de ressíntese de ATP;^{1,15,16} ações e interações entre hormônios,

fatores de crescimento e determinados nutrientes - que engatilham cascatas de sinalizações intracelulares de transcrição gênica;¹⁷⁻¹⁹ e a ativação de células satélite (CS) - cuja ação é a inserção de novos mionúcleos.²⁰⁻²³

Apesar dos inúmeros estudos realizados e reportados na literatura, a hipertrofia muscular esquelética humana continua sendo considerada como uma das adaptações mais notáveis e

estudadas nos ramos da bioquímica, fisiologia e treinamento esportivo. Entretanto, as vias de sinalização através da qual a síntese proteica ocorre, ainda estão em constante investigação.

Considerando a grande importância da compreensão deste processo, o objetivo do presente estudo foi apresentar as mais recentes evidências literárias que elucidaram a hipertrofia muscular induzida pelo exercício. A busca pela literatura científica considerada como relevante para essa revisão foi realizada, utilizando-se a base de dados PubMed. Os termos específicos utilizados na busca foram: “skeletal muscle hypertrophy”, “skeletal muscle hypertrophy resistance training”, “skeletal muscle hypertrophy exercise” “signaling pathways that mediate skeletal muscle hypertrophy”, “skeletal muscle stem cells”, “skeletal muscle satellite cells”. Enfatizamos em nossas pesquisas, tópicos como a ação das vias de sinalização de síntese proteica e o processo de ativação de CS.

VIAS DE SINALIZAÇÃO DE SÍNTESE PROTÉICA

Para que ocorra a reorganização da célula muscular, é necessário que a taxa de síntese proteica supere a taxa de degradação.²⁴ Assim, seria esperado que o exercício ativasse as vias de transdução de sinais para gerar um aumento na síntese de proteínas contráteis, e ao mesmo tempo inibisse as vias intracelulares que sinalizam atrofia muscular (degradação proteica). A ativação e a inibição destas vias, aliadas a alimentação adequada, produzem um balanço nitrogenado positivo, necessário para que ocorra o anabolismo.²⁵ As principais vias envolvidas nestes processos são as cascatas desencadeadas pela insulina e fatores de crescimento, como o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1).

O IGF-1 é um polipeptídeo com uma massa molecular de 7,47 kDa, formado por aproximadamente 67 a 70 aminoácidos, cuja sequência é bem parecida com a da pró-insulina. Os efeitos do IGF-1 sobre o crescimento muscular são bastante semelhantes aos da insulina. Ele é secretado pelo fígado, em resposta a uma estimulação do hormônio de crescimento (GH) sobre o DNA das células hepáticas.¹⁷ Diversos estudos já observaram que o treinamento de força leva a um aumento na quantidade de receptores para IGF-1, e também a uma maior liberação deste hormônio pela musculatura, que atua de forma parácrina e autócrina.^{26,27}

O IGF-1, ao ligar-se ao seu receptor, ativa a proteína PI3K (*fosfoinositol 3 kinase*), que por sua vez, leva à ativação da proteína quinase B (PKB) ou AKT. Uma vez ativa, a PKB é capaz de

fosforilar as enzimas GSK3 β (*glycogen synthase kinase 3 β*), FOXO (*forkhead transcription factor*) e TSC2 (*tuberin*), inativando-as.²⁸ A inativação da GSK3 β proporciona um aumento no processo de tradução de diversas proteínas, devido ao aumento na atividade do fator de iniciação eIF2 (*eucaryotic initiation factor 2*), envolvido na ligação do RNA transportador (RNAt) à subunidade 40S do ribossomo.²⁹ Já, a fosforilação da proteína FOXO promove sua saída do núcleo da célula, impedindo a ativação de fatores de transcrição, que sinalizam a síntese de proteínas envolvidas na atrofia muscular, como os proteassomos.³⁰

A atrofia está relacionada a uma alta taxa de degradação das proteínas contráteis da célula muscular. Os proteassomos são macromoléculas envolvidas na degradação de proteínas, que nos organismos eucariotos representam o principal mecanismo de degradação proteica, incluindo as proteínas contráteis, actina e miosina. Para serem degradadas via proteassomos, as proteínas sofrem ubiquitinação, reação catalisada por uma família de enzimas chamadas ubiquitina ligases. No caso da musculatura, as enzimas MAFbx e MuRF já foram identificadas como as principais sinalizadoras da degradação das proteínas musculares.³¹

A fosforilação da TSC2 impede que ela iniba outra enzima citosólica, denominada mTOR (*mammalian target of rapamicin*). A mTOR é uma enzima com atividade quinase, com uma massa molecular de aproximadamente 290kD e sensível à rapamicina. Esta enzima está envolvida na sensibilidade do estado nutricional das células e na coordenação desse estado com o processo de síntese proteica. Seu principal papel é integrar estímulos ambientais (biodisponibilidade de nutrientes e treinamento) de forma a controlar o crescimento celular.³² Esta enzima é formada por dois diferentes complexos multiproteicos: mTOR complexo 1 (mTORC1) e complexo 2 (mTORC2), cada um exibindo diferentes funções celulares.³³ O complexo mTORC1 consiste de uma proteína chamada de raptor (proteína associada regulatória da mTOR). Esse complexo é sensível ao composto chamado de rapamicina e regula o desenvolvimento da massa muscular, controlando a fosforilação de duas proteínas chaves no controle da síntese proteica: 4E-BP1 e p70^{S6K}.

A fosforilação da p70^{S6K} e sua consequente ativação leva à hiperfosforilação da proteína ribossomal S6, que está associada ao aumento da tradução de RNA mensageiros de proteínas ribossomais e fatores de alongamento, favorecendo o processo de síntese proteica. A fosforilação da 4E-BP faz com que esta proteína se desligue do fator de iniciação eIF4B,

permitindo o início da tradução.³⁴ Diversos estudos mostram que inibições específicas da mTOR com rapamicina, levam a um bloqueio de até 95% na hipertrofia muscular, reforçando ainda mais que a enzima e seus alvos de fosforilação (p70^{S6K} e o 4E-BP1) são reguladores cruciais da síntese de proteínas.^{32,35-37}

Juntamente com o IGF-1, um dos mais poderosos sinalizadores anabólicos é a própria insulina, liberada em resposta a ingestão de alimentos pós atividade física (principalmente carboidratos), cuja ação também ocorre através da modulação das sinalizações da mTOR. Uma vez

ligada ao seu receptor, a insulina ativa uma atividade quinase intrínseca do mesmo, promovendo sua autofosforilação, e como consequência, a fosforilação de diversas outras enzimas, como os membros da família de receptores de substratos da insulina (IRS). A fosforilação destes, por sua vez, ativa fatores de transcrição relacionados à síntese de diversas proteínas, tanto estruturais, quanto metabólicas.

A Figura 2 esquematiza as vias envolvidas na resposta adaptativa ao treino resistido e suas possíveis interações.

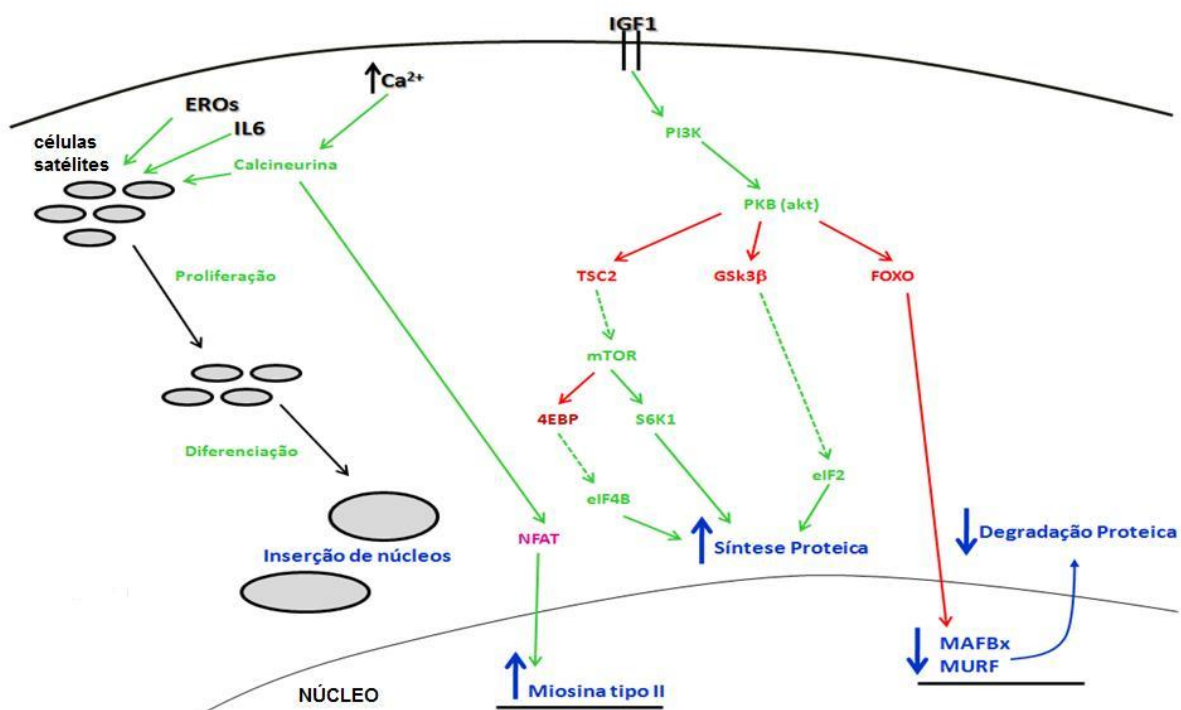


Figura 2: Esquema representativo das vias adaptativas em resposta ao treinamento resistido.

Preto: estímulo do exercício; verde vias ativadas; vermelho vias inibidas; azul resposta adaptativa. Aumento de cálcio ativa a calcineurina que sinaliza a síntese de miosina do tipo II. A calcineurina, o aumento de EROs e IL6 ativam a proliferação de células satélites que podem se diferenciar e inserir novos núcleos à fibra muscular (hipertrofia) ou se regenerar, voltando a compor o pool de células satélites daquela fibra. O IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina), produzido pela própria musculatura, ao se ligar a seu receptor, ativa a proteína quinase B (PKB ou Akt) que inibe a TSC2, Gsk3 β e FOXO. A inibição da TSC2 ativa a mTOR, que favorece o processo de tradução estimulando a síntese proteica. A inibição da Gsk3 β ativa o fator de iniciação (eIF2), favorecendo o processo de tradução e consequentemente, a síntese proteica. A inibição da FOXO inibe a transcrição de genes relacionados à atrofia (MAFBx e MURF) diminuindo o processo de degradação proteica.

CONVERSÃO DOS ESTÍMULOS MECÂNICOS DA CONTRAÇÃO MUSCULAR EM VIAS DE SINALIZAÇÃO DE SÍNTESE PROTÉICA – MECANOTRANSDUÇÃO

A arquitetura e o metabolismo do tecido muscular esquelético humano são altamente

sensíveis ao que a literatura atualmente convencionou denominar de ambientes mecânicos. As modificações na magnitude com que o volume e a intensidade do estresse mecânico são impostos ao músculo podem causar alterações nos padrões de expressão gênica e influenciar diretamente o processo de síntese proteica.¹¹

Experimentos realizados com culturas de células musculares têm demonstrado que intervenções mecânicas induzem alterações nos mecanismos de síntese protéica que podem ocorrer independentemente da interação com outras células, ou de fatores circulantes, como a testosterona e os fatores de crescimento.^{11,14,38} Essas observações sugerem que o tecido muscular possui uma capacidade intrínseca de sensibilidade a essas informações, e que de alguma forma consegue convertê-las em eventos bioquímicos que regulam o processo de síntese protéica. Na literatura atual, o processo de conversão desses sinais ou dessa energia mecânica em eventos biológicos é denominado de mecanotransdução.

Para que a mecanotransdução ocorra, é preciso que alguns mecanismos recebam, acoplem e transmitam esses sinais mecânicos. Esse acoplamento é referido atualmente na literatura como mecanorecepção e é realizado pelos chamados mecanoreceptores.^{11,14,38} Diversos candidatos têm sido propostos como possíveis mecanoreceptores, sendo a maioria deles divididos em dois principais grupos: 1) os lipídeos de membrana; 2) as matrizes extracelulares integrinas do citoesqueleto.^{11,14,38}

A literatura também vem destacando que todo esse processo pode ocorrer devido ao fato da contração muscular per se, incrementar dramaticamente a ativação da via Akt/mTOR.³⁸ Todavia, diferentemente das sinalizações previamente estimuladas pelo IGF-1, a ativação

da mTOR em resposta aos estímulos mecânicos pode ocorrer independentemente da Akt, através da produção de PA (ácido fosfatídico), via PLD (fosfolipase-D).³⁷ Na situação do repouso, a proteína α -actinina, localizada na linha Z dos sarcômeros, se associa e inibe a PLD. O estímulo mecânico promoveria uma dissociação da PLD da α -actinina, o que atenuaria a inibição da PLD, promovendo uma subsequentemente produção de PA e levando a ativação da mTOR.³⁷

Em adição à sensibilidade aos estímulos mecânicos, parece que as células musculares também podem diferenciar entre os distintos tipos de forças mecânicas a que estão sendo submetidas. Como exemplo disso, podemos destacar o fenômeno observado quando alongamentos longitudinais são induzidos de forma crônica. Tal estímulo produz um aumento no número de sarcômeros em série, enquanto que a imposição de cargas produz aumento da área em corte transversal, sem grandes alterações no comprimento do músculo (deposição de sarcômeros em paralelo). Entretanto, devido à complexidade do estímulo proporcionado ao tecido, esse conceito de que diferentes tipos de sinais mecânicos podem elucidar eventos moleculares únicos, ainda permanece elusivo.^{11,14,38}

A Figura 3 ilustra os possíveis mecanismos de sinalização de síntese protéica ativados pelos estímulos mecânicos da contração muscular.

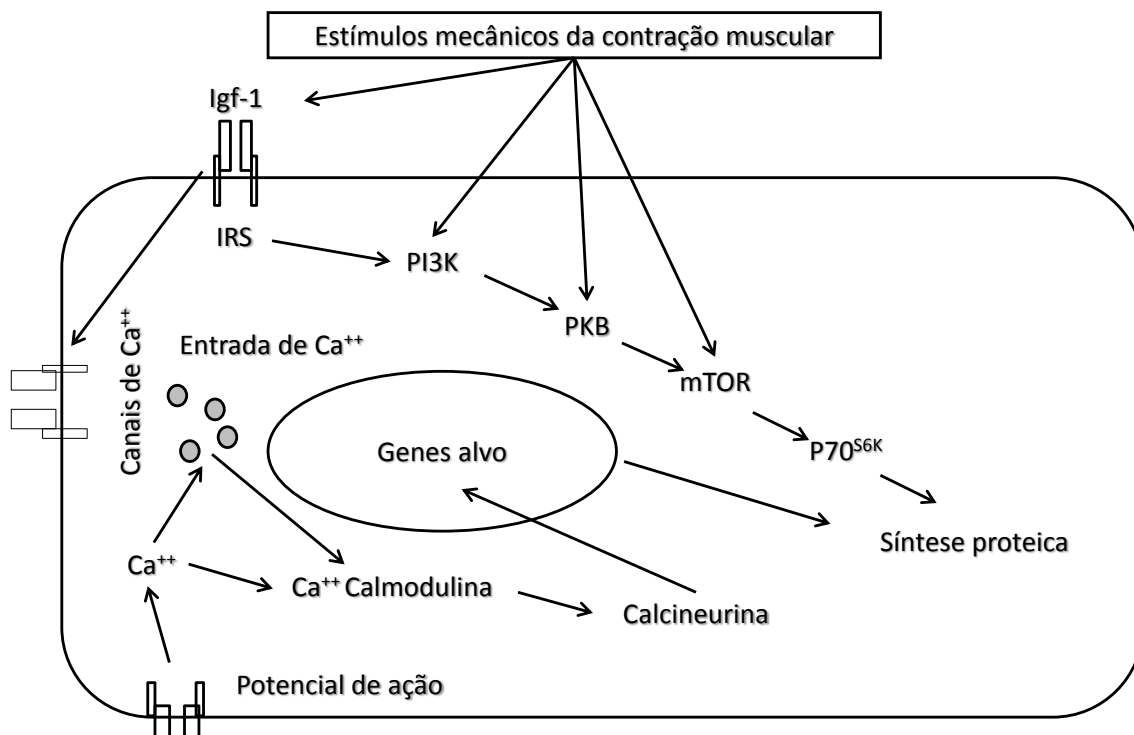


Figura 3: Potenciais mecanismos através dos quais os sinais mecânicos proporcionados pela contração muscular podem ativar as vias de sinalização de síntese proteica. O estímulo mecânico promoveria uma dissociação da PLD da α -actinina, o que atenuaria a inibição da PLD, promovendo uma subsequentemente produção de PA, levando a ativação da mTOR.³⁷

CÉLULAS-SATÉLITE (CS) MUSCULARES

Outro processo importante para que a hipertrofia ocorra é a ativação de CS. As CS musculares foram inicialmente identificadas em fibras musculares de rã e descritas em 1961, por Mauro.³⁹ Foram assim denominadas devido à sua localização anatômica na periferia das fibras, caracterizando-se como células indiferenciadas, mononucleadas, cuja membrana basal está em continuidade com a membrana basal da fibra muscular. Elas fazem parte de uma população de células com grande atividade mitogênica, que contribuem para o crescimento muscular pós-natal, reparo de fibras musculares danificadas, a manutenção da integridade do músculo-esquelético adulto.

Enquanto o tecido muscular esquelético mantém-se livre de agressões, as CS permanecem em estado de quiescência, ou repouso. Uma vez expostas a danos, como os proporcionados pelo treinamento de força, elas são ativadas e iniciam um processo de proliferação. Em tal estado, também são denominadas células progenitoras miogênicas ou mioblastos adultos e, após diversas sessões de proliferação, a maioria das CS, já diferenciadas, fundem-se para formar uma nova fibra, ou então auxiliam no reparo de uma que esteja danificada.

O ciclo de vida das CS envolve as fases de ativação, proliferação e diferenciação (Figura 4) levando ao processo de reparo e, consequentemente reconstituição do aparato morfológico e funcional das fibras musculares.^{22,40}

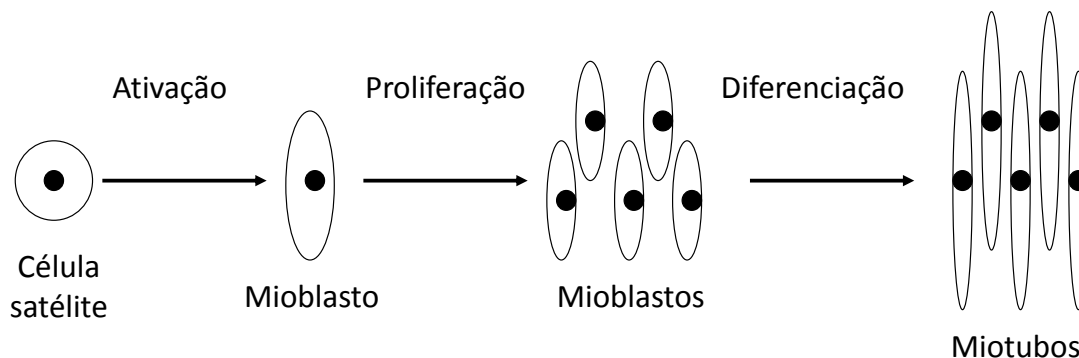


Figura 4: Processos de ativação, proliferação e diferenciação de células-satélite (adaptado de Hawke, 2005).

O princípio do mecanismo de regeneração e hipertrofia muscular proporcionado pelas CS, baseia-se então na inserção de novos mionúcleos que favoreceriam a transcrição gênica, e consequentemente, a síntese de proteínas, levando ao aumento do tamanho da célula com um proporcional aumento dos mionúcleos.²² A relação obtida entre o volume citoplasmático da fibra e a quantidade de núcleos que a mesma possui é denominada na literatura de domínio mionuclear.⁴¹ O domínio mionuclear pode chegar a aproximadamente $2.000 \mu\text{m}^2$, sendo que além dessa área, a fibra muscular não seria hábil para desencadear um maior processo hipertrófico, a menos que mais núcleos fossem adicionados, o que torna a ação das CS neste processo indispensável.^{42,43}

Estudos em humanos indicam que o conteúdo de CS, expressos em porcentagem do total de núcleos por fibra muscular, varia entre indivíduos com diferentes idades e níveis de atividade física.^{42,44} Em um estudo, a população de CS foi avaliada no músculo tibial anterior de 58 indivíduos (jovens e idosos praticantes de atividades físicas). Os indivíduos idosos apresentaram cerca de 40% menos CS, do que os

jovens, levando a concluir que uma redução no número dessas células ocorre com o envelhecimento.

Kadi e colaboradores⁴² também analisaram a resposta das CS ao treinamento. Para isto, submeteram 14 homens jovens a 38 sessões de treinamento (4 a 5 séries, 6 a 12 repetições máximas), realizadas 3 vezes na semana, com os exercícios de agachamento, leg press, mesa extensora e mesa flexora. Os resultados observados foram um aumento no número de CS de 19 e 31%, pós 30 e 90 dias de treinamento, respectivamente, sendo estes acompanhados por aumentos de 6 e 17% na área em corte transversal das fibras. Além disto, o estudo observou também um decréscimo do número de CS frente ao subsequente período de destreino, consolidando ainda mais a participação destas no processo hipertrófico.

O efeito de vários anos de treinamento de força na população de CS foi também estudado em atletas de alto nível de levantamento de peso, estilo básico. No estudo, foi observado que os atletas possuíam cerca de 70% mais CS, do que os indivíduos sedentários do grupo controle,⁴⁵ chegando a conclusão de que o treinamento a

longo prazo também pode aumentar o número dessas células, consolidando mais um processo adaptativo ao treinamento de força e potência.

ATIVACÃO, PROLIFERAÇÃO E DIFERENCIAÇÃO DAS CÉLULAS-SATÉLITE

A ativação das CS é caracterizada por alterações na sua morfologia (incremento na razão núcleo/citoplasma e em organelas citoplasmáticas) e nas características da fibra muscular madura.²² Sendo que, atualmente, a ativação das CS pode ser atribuída aos exercícios que induzem danos localizados, ultra-estruturais e segmentados às fibras musculares, além da liberação de substâncias inflamatórias e/ou fatores de crescimento pelo tecido lesado.²³

A incidência do dano de fato ativa as CS ao longo da fibra, levando à proliferação e migração dessas para o local a ser regenerado. Este processo de ativação e diferenciação das CS durante a regeneração muscular é semelhante ao que ocorre no desenvolvimento embrionário,⁹ sendo que em ambos os processos observa-se uma participação crítica dos fatores de regeneração muscular (MRFs). Até o presente momento, algumas especulações podem ser feitas sobre os fatores por trás da ativação das CS frente ao exercício em humanos, contudo, ainda permanece desconhecida se a magnitude do dano tecidual seria proporcional ao incremento no número de células satélites.²³

A liberação de substâncias inflamatórias, citocinas e fatores de crescimento pelo músculo esquelético é induzida pelo treinamento, devido ao dano tecidual gerado. Dentre os fatores de crescimento, o HGF (hepatocyte growth factor), uma glicoproteína com múltiplas funções, inicialmente descrita como um potente mitógeno para hepatócitos maduros, é liberado no músculo, por uma via de sinalização dependente de óxido nítrico. Sua liberação ocorre de forma rápida e proporcional à magnitude do trauma muscular, iniciando uma cascata de sinalizações, que acaba promovendo a proliferação celular.²²

Na resposta de fase aguda em decorrência da inflamação devido aos traumas teciduais, ocorre a ativação de células mononucleadas, destacando a ação dos neutrófilos e monócitos/macrófagos, mediados pela ação das citocinas.²² Dentre as citocinas, a interleucina 6 (IL-6) parece desempenhar um papel chave nesse processo de reparo pós-incidência de danos teciduais.

Recentemente, a descoberta de duas isoformas do IGF-1, MGF e IGF-1E, tem recebido atenção dos estudiosos dos mecanismos de regeneração do músculo esquelético. O MGF

recebeu a nomenclatura de fator de crescimento mecânico ou muscular, pois é expresso pelo tecido muscular somente em função de estimulações mecânicas promovidas pelo treinamento. Os estudos indicam que o MGF inicia a ativação e a proliferação das CS, enquanto que o IGF-1E promove a diferenciação das CS proliferadas.⁴⁶

A literatura destaca ainda que a ativação das CS requeira um mecanismo de controle, mediado pela ação dos fatores de transformação e crescimento muscular (TGFs) e da família TGF- β das citocinas. Estes fatores regulam o processo através da inibição da proliferação e diferenciação das células-satélite, através do silenciamento da ativação transcricional dos membros da família MyoD e Myf5.²² Dentre os membros da família TGF- β , o mais estudado atualmente é o chamado GDF-8 (fator de crescimento e diferenciação-8), ou miostatina (MST).

O GDF-8 foi descoberto em 1997⁴⁷ e desde então, tem sido considerado como um dos principais reguladores negativos do processo de crescimento muscular, sendo alvo de inúmeros estudos relacionados com o tratamento de doenças degenerativas do sistema neuromuscular.^{22,48} Diversos trabalhos com animais observam seu efeito inibitório no crescimento e diferenciação muscular. Nestes estudos, os animais nos quais a expressão gênica da MST foi inibida, observou-se um grande aumento da massa muscular.⁴⁸⁻⁵⁰ Animais que possuem mutações genéticas naturais, como os da raça de gado "Belgian Blue", também apresentam um desenvolvimento muscular extremamente diferenciado, quando comparados às outras raças.^{48,51}

As vias de sinalização da MST começam no presente momento a serem bem compreendidas, graças aos experimentos realizados *in vitro*. Os resultados mostram que a MST favorece a inibição da progressão do mioblasto no ciclo celular, junto da inibição de sua diferenciação terminal. Entretanto, as vias moleculares que sofrem a influência miogênica da MST ainda são desconhecidas. O único consenso atual é o fato de que a inibição da expressão de MST ocasionaria um dos mais potentes processos de crescimento muscular, servindo como campo de aplicação, tanto em humanos, como em animais. Entre as formas de inibição da MST já relatadas pela literatura, destacamos a terapia gênica, uma estratégia terapêutica que utiliza a técnica de transferência de material genético para modificar o genoma da célula-alvo *in vivo*, permitindo a expressão do gene transferido.

A terapia gênica parece ser uma forma de tratamento muito promissora na prevenção do processo de atrofia muscular generalizada

causado por certas miopatias, como a distrofia muscular de Duchenne.⁵² Entretanto, em um futuro próximo, atletas também podem começar a fazer uso desta técnica para redesenhar seus códigos genéticos, no intuito da obtenção de uma

melhor performance em determinados esportes. Tal procedimento já é reconhecido como “dopping genético”.⁵³ A Figura 5 apresenta um resumo dos possíveis destinos das CS musculares frente ao estímulo do treinamento

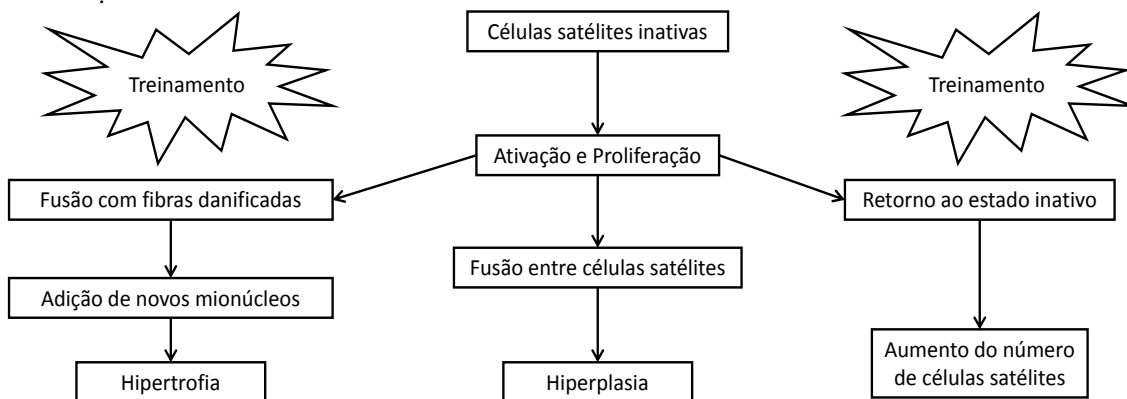


Figura 5: Resumo dos possíveis destinos das CS musculares frente ao estímulo do treinamento.

CONCLUSÕES E FUTURAS PERSPECTIVAS

Atualmente, com técnicas de biologia molecular apropriadas, tem sido demonstrado que o exercício é responsável por rápidas mudanças na expressão do RNAm do músculo-esquelético. A análise da expressão gênica tem nos mostrado que as adaptações transcricionais do músculo às alterações nas cargas de treinamento envolvem uma variedade de genes específicos ao estímulo aplicado.

Dentro desse contexto, o treinamento resistido envolve a ativação de cascatas de sinalizações intracelulares, desencadeadas pelos hormônios IGF-1 e insulina. Estas vias levam a ativação da mTOR, que favorece a síntese de proteínas contráteis e ao mesmo tempo, inibe sua degradação.

A concomitante ativação de células satélites, decorrentes do próprio estresse mecânico da liberação de fatores de crescimento e citocinas, contribuem para a inserção de novos mionúcleos na fibra muscular, potencializando este processo.

Todas estas alterações proporcionam a mais notável adaptação do nosso organismo em resposta ao treino de força: a hipertrofia muscular esquelética. Embora o processo hipertrófico seja bastante estudado, os mecanismos moleculares envolvidos na resposta adaptativa ao treino resistido, ainda não são de todo compreendidos. O desafio então, dos futuros estudos e experimentos sobre o tema, estaria em relacionar de forma cada vez mais íntima, o treinamento, estratégias

nutricionais e a magnitude da resposta hipertrófica. Neste contexto, técnicas de biologia molecular, como a genômica, transcriptoma e proteômica ainda têm muito a contribuir com o avanço do conhecimento quando aplicados nesta área.

REFERÊNCIAS

- 1.Hawley JA. Adaptations of skeletal muscle to prolonged, intense endurance training. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2002;29(3):218-22.
- 2.Matsakas A, Patel K. Intracellular signalling pathways regulating the adaptation of skeletal muscle to exercise and nutritional changes. *Histol Histopathol.* 2009;24(2):209-22.
- 3.Fluck M. Molecular mechanisms in muscle adaptation. *Ther Umsch.* 2003;60(7):371-81.
- 4.Booth FW, Tseng BS, Fluck M, Carson JA. Molecular and cellular adaptation of muscle in response to physical training. *Acta Physiol Scand.* 1998;162(3):343-50.
- 5.Coffey VG, Hawley JA. The molecular bases of training adaptation. *Sports Med* 2007;37(9):737-63.
- 6.Fluck M, Hoppeler H. Molecular basis of skeletal muscle plasticity--from gene to form and function. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 2003;146:159-216.
- 7.Bassel-Duby R, Olson EN. Signaling pathways in skeletal muscle remodeling. *Annu Rev Biochem.* 2006;75:19-37.
- 8.Campos GE, Luecke TJ, Wendeln HK, Toma K, Hagerman FC, Murray TF, et al. Muscular adaptations in response to three different

- resistance-training regimens: specificity of repetition maximum training zones. *Eur J Appl Physiol.* 2002;88(1-2):50-60.
- 9.Charge SB, Rudnicki MA. Cellular and molecular regulation of muscle regeneration. *Physiol Rev.* 2004;84(1):209-38.
- 10.Paul AC, Rosenthal N. Different modes of hypertrophy in skeletal muscle fibers. *J Cell Biol.* 2002;156(4):751-60.
- 11.Tidball JG. Mechanical signal transduction in skeletal muscle growth and adaptation. *J Appl Physiol.* 2005;98(5):1900-8.
- 12.Goldspink G. Mechanical signals, IGF-I gene splicing, and muscle adaptation. *Physiology (Bethesda).* 2005;20:232-8.
- 13.Hornberger TA, Chu WK, Mak YW, Hsiung JW, Huang SA, Chien S. The role of phospholipase D and phosphatidic acid in the mechanical activation of mTOR signaling in skeletal muscle. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2006;103(12):4741-6.
- 14.Hornberger TA, Sukhija KB, Chien S. Regulation of mTOR by mechanically induced signaling events in skeletal muscle. *Cell Cycle.* 2006;5(13):1391-6.
- 15.Fluck M. Functional, structural and molecular plasticity of mammalian skeletal muscle in response to exercise stimuli. *J Exp Biol.* 2006;209(Pt 12):2239-48.
- 16.Fluck M, Dapp C, Schmutz S, Wit E, Hoppeler H. Transcriptional profiling of tissue plasticity: role of shifts in gene expression and technical limitations. *J Appl Physiol.* 2005;99(2):397-413.
- 17.Kraemer WJ, Ratamess NA. Hormonal responses and adaptations to resistance exercise and training. *Sports Med.* 2005;35(4):339-61.
- 18.Goldspink G, Yang SY. The splicing of the IGF-I gene to yield different muscle growth factors. *Adv Genet.* 2004;52:23-49.
- 19.Spriet LL, Gibala MJ. Nutritional strategies to influence adaptations to training. *J Sports Sci.* 2004;22(1):127-41.
- 20.Hill M, Wernig A, Goldspink G. Muscle satellite (stem) cell activation during local tissue injury and repair. *J Anat.* 2003;203(1):89-99.
- 21.Zammit PS, Golding JP, Nagata Y, Hudon V, Partridge TA, Beauchamp JR. Muscle satellite cells adopt divergent fates: a mechanism for self-renewal? *J Cell Biol.* 2004;166(3):347-57.
- 22.Hawke TJ. Muscle stem cells and exercise training. *Exerc Sport Sci Rev.* 2005;33(2):63-8.
- 23.Kadi F, Charifi N, Denis C, Lexell J, Andersen JL, Schjerling P, et al. The behaviour of satellite cells in response to exercise: what have we learned from human studies? *Pflugers Arch.* 2005;451(2):319-27.
- 24.Kumar V, Atherton P, Smith K, Rennie MJ. Human muscle protein synthesis and breakdown during and after exercise. *J Appl Physiol.* 2009;106(6):2026-39.
- 25.Jones SW, Hill RJ, Krasney PA, O'Conner B, Peirce N, Greenhaff PL. Disuse atrophy and exercise rehabilitation in humans profoundly affects the expression of genes associated with the regulation of skeletal muscle mass. *Faseb J.* 2004;18(9):1025-7.
- 26.Kim JS, Cross JM, Bamman MM. Impact of resistance loading on myostatin expression and cell cycle regulation in young and older men and women. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288(6):E1110-9.
- 27.Adams GR, Cheng DC, Haddad F, Baldwin KM. Skeletal muscle hypertrophy in response to isometric, lengthening, and shortening training bouts of equivalent duration. *J Appl Physiol.* 2004;96(5):1613-8.
- 28.Philippou A, Halapas A, Maridaki M, Koutsilieris M. Type I insulin-like growth factor receptor signaling in skeletal muscle regeneration and hypertrophy. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2007;7(3):208-18.
- 29.Welsh GI, Miller CM, Loughlin AJ, Price NT, Proud CG. Regulation of eukaryotic initiation factor eIF2B: glycogen synthase kinase-3 phosphorylates a conserved serine which undergoes dephosphorylation in response to insulin. *FEBS Lett.* 1998;421(2):125-30.
- 30.Sandri M, Sandri C, Gilbert A, Skurk C, Calabria E, Picard A, et al. Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy. *Cell.* 2004;117(3):399-412.
- 31.Gomes MD, Lecker SH, Jagoe RT, Navon A, Goldberg AL. Atrogin-1, a muscle-specific F-box protein highly expressed during muscle atrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(25):14440-5.
- 32.Deldicque L, Theisen D, Francaux M. Regulation of mTOR by amino acids and resistance exercise in skeletal muscle. *Eur J Appl Physiol.* 2005;94(1-2):1-10.
- 33.Rennie MJ, Wackerhage H, Spangenburg EE, Booth FW. Control of the Size of the human muscle Mass. *Annu Rev Physiol.* 2004;66(1):799-828.
- 34.Bodine SC. mTOR signaling and the molecular adaptation to resistance exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38(11):1950-7.
- 35.Rommel C, Bodine SC, Clarke BA, Rossman R, Nunez L, Stitt TN, et al. Mediation of IGF-1-induced skeletal myotube hypertrophy by PI(3)K/Akt/mTOR and PI(3)K/Akt/GSK3 pathways. *Nat Cell Biol.* 2001;3(11):1009-13.
- 36.Glass DJ. Molecular mechanisms modulating muscle mass. *Trends Mol Med.* 2003;9(8):344-50.
- 37.Hornberger TA, Sukhija KB, Wang XR, Chien S. mTOR is the rapamycin-sensitive kinase that confers mechanically-induced phosphorylation of

- the hydrophobic motif site Thr(389) in p70(S6k). FEBS Lett. 2007;581(24):4562-6.
- 38.Hornberger TA, Stuppard R, Conley KE, Fedele MJ, Fiorotto ML, Chin ER, et al. Mechanical stimuli regulate rapamycin-sensitive signalling by a phosphoinositide 3-kinase-, protein kinase B- and growth factor-independent mechanism. Biochem J. 2004;380(Pt 3):795-804.
- 39.Mauro A. Satellite cell of skeletal muscle fibers. J Biophys Biochem Cytol. 1961;9:493-5.
- 40.Hawke TJ, Garry DJ. Myogenic satellite cells: physiology to molecular biology. J Appl Physiol 2001;91(2):534-51.
- 41.Allen DL, Roy RR, Edgerton VR. Myonuclear domains in muscle adaptation and disease. Muscle Nerve. 1999 Oct;22(10):1350-60.
- 42.Kadi F, Schjerling P, Andersen LL, Charifi N, Madsen JL, Christensen LR, et al. The effects of heavy resistance training and detraining on satellite cells in human skeletal muscles. J Physiol. 2004;558(Pt 3):1005-12.
- 43.Petrella JK, Kim J, Cross JM, Kosek DJ, Bamman MM. Efficacy of myonuclear addition may explain differential myofiber growth among resistance-trained young and older men and women. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2006;291(5):E937.
- 44.Kadi F, Charifi N, Denis C, Lexell J. Satellite cells and myonuclei in young and elderly women and men. Muscle Nerve. 2004;29(1):120-7.
- 45.Kadi F, Eriksson A, Holmner S, Butler-Browne GS, Thornell LE. Cellular adaptation of the trapezius muscle in strength-trained athletes. Histochem Cell Biol. 1999;111(3):189-95.
- 46.Yang SY, Goldspink G. Different roles of the IGF-I Ec peptide (MGF) and mature IGF-I in myoblast proliferation and differentiation. FEBS Lett. 2002;522(1-3):156-60.
- 47.McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. Nature. 1997;387(6628):83-90.
- 48.Jouliia-Ekaza D, Cabello G. Myostatin regulation of muscle development: molecular basis, natural mutations, physiopathological aspects. Exp Cell Res. 2006;312(13):2401-14.
- 49.Lee SJ, McPherron AC. Myostatin and the control of skeletal muscle mass. Curr Opin Genet Dev. 1999;9(5):604-7.
- 50.Lee SJ, McPherron AC. Regulation of myostatin activity and muscle growth. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98(16):9306-11.
- 51.McPherron AC, Lee SJ. Double muscling in cattle due to mutations in the myostatin gene. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997;94(23):12457-61.
- 52.Shi X, Garry DJ. Muscle stem cells in development, regeneration, and disease. Genes Dev. 2006;20(13):1692-708.
- 53.Haisma HJ, de Hon O. Gene doping. Int J Sports Med. 2006;27(4):257-66.

Correspondência: Denise Vaz de Macedo

Laboratório de Bioquímica do Exercício – LABEX, Instituto de Biologia - Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP.

Cidade Universitária Zeferino Vaz - Instituto de Biologia. Cx. Postal 6.109.

Campinas – SP. Brasil. CEP: 13 083 970.

Fone: (19) 3521 6146 ou 3521 6145 Fax: (19) 3521 6129.

E-mail: labex@unicamp.br