



DETERMINANTES MOLECULARES DA HIPERTROFIA DO MÚSCULO ESQUELÉTICO MEDIADOS PELO TREINAMENTO FÍSICO: ESTUDO DE VIAS DE SINALIZAÇÃO

Tiago Fernandes

Ursula Paula Reno Soci

Cléber Rene Alves

Everton Crivoi do Carmo

Juliana Gonçalves Barros

Edilamar Menezes de Oliveira

Universidade de São Paulo – Brasil

Resumo: O remodelamento do músculo esquelético é um processo dinâmico e responsivo a sinais extracelulares mediados pelo treinamento físico, atividade neural, hormônios, fatores de crescimento e citoquinas. O aumento da massa muscular é entendido como balanço positivo entre a síntese e degradação protéica, realizado pela coordenação integrada da complexa rede de vias de sinalização intracelular. Estudos empregando animais transgênicos, com deleção ou superexpressão de agentes hipertróficos atualmente tem sido importante ferramenta para a investigação destas vias reguladoras do trofismo muscular, entretanto, ainda existe muito a ser compreendido a respeito. Essa revisão objetiva abordar os determinantes moleculares envolvidos no processo hipertrófico do músculo esquelético e elucidar as principais vias de sinalização intracelular como Akt, calcineurina, MAPKs, células satélites e miostatina, promovendo uma visão integrada dos processos promotores da hipertrofia muscular induzidas pelo treinamento físico.

Palavras-chave: músculo esquelético; treinamento físico; hipertrofia; vias de sinalização.

MOLECULAR DETERMINANTS OF SKELETAL MUSCLE HYPERTROPHY MEDIATED BY EXERCISE TRAINING: SIGNALING PATHWAYS STUDY

Abstract: The skeletal muscle remodeling is a dynamic process and responsive to extracellular signals mediated by exercise training, neural activity, hormones, growth factors and cytokines. The skeletal muscle hypertrophy is described as positive balance between protein synthesis and degradation, accompanied by a complex network of the signaling pathways. Studies using transgenic animals, with knockout or overexpression of the hypertrophic agents have been important tools to investigation of these regulatory signaling pathways of the skeletal muscle trophism, however, it still remains to be understood. This review intends to approach the molecular determinants involved in the hypertrophic process of skeletal muscle and explain the most important intracellular signaling pathways, such as, Akt, calcineurin, MAPKs, satellite cells and myostatin, promoting an integrated view of the processes involved in skeletal muscle hypertrophy induced by exercise training.

Key words: skeletal muscle; exercise training; hypertrophy; signaling pathways.

INTRODUÇÃO

A musculatura esquelética representa aproximadamente 50% do peso corporal total sendo conhecida como o maior tecido corporal humano (NADER, 2005; SANTOS, 2004). Formada por quatro principais tipos de fibras, tipo I, 2A, 2D/X e 2B, os músculos diferem quanto as suas propriedades contráteis e energéticas, sendo dependentes da isoforma de miosina de cadeia pesada (MHC) que predomina em cada tipo de fibra (D' ANTONA et al., 2006, BOTTINELLI & REGGIANI, 2000). Desta forma, cada tipo de fibra é dependente da expressão preponderante de uma isoforma de MHC e por um programa distinto de expressão gênica, sendo, portanto, a distribuição dos tipos de fibras geneticamente determinada.

As diferentes funções musculares são controladas por vias de sinalização que permitem que a fibra muscular responda as alterações na demanda metabólica e funcional do organismo. Portanto, a musculatura esquelética é reconhecida por sua alta capacidade adaptativa frente a estímulos fisiológicos e ambientais, e com variações no tipo de fibra, tamanho e metabolismo, sendo assim um tecido altamente responsivo a mudanças em demandas funcionais (STEWART & RITTWEGGER, 2006).

Fundamental para a homeostasia bioenergética de repouso e do exercício, o músculo-esquelético é o principal tecido de transformação e armazenamento de energia, sendo responsável, principalmente, pela geração de força para fins de locomoção e respiração (SANTOS, 2004).

Nos últimos anos, um grande número de trabalhos tem sugerido que algumas doenças, tais como, câncer, diabetes e AIDS (TISDALE, 2005; LECKER et al., 1999), e condições ambientais não favoráveis, como a imobilização e jejum podem levar à redução da massa muscular esquelética, conhecida como atrofia muscular (BODINE et al., 2001). Em contraste, algumas formas de treinamento físico, tais como, o treinamento físico resistido ou também chamado de treinamento físico de força, pode produzir um aumento da massa muscular esquelética, conhecida como hipertrofia muscular (FRY, 2004). Tais interações sugerem que a dinâmica na regulação da massa muscular esquelética não é simplesmente um balanço entre síntese e degradação protéica, mas um processo finamente regulado.

Com o advento da biologia molecular foi possível ter grandes avanços no entendimento das vias de sinalização intracelular responsáveis pela regulação trófica da musculatura esquelética, bem como suas adaptações a diferentes tipos de treinamento físico; assim, diversos estudos têm sido recentemente publicados abordando este tema com elevada riqueza de detalhes (BASSEL-DUBY & OLSO, 2006, 2003; NADER, 2005; GLASS, 2005, 2003, RENNIE et al., 2004; CHARGÉ & RUDNICKI, 2004; GOLDSPIK, 2003).

A hipertrofia muscular esquelética é conhecida pelo aumento da área de secção transversa do músculo esquelético a partir da biossíntese de novas estruturas envolvidas na contração muscular, sendo uma das principais adaptações geradas no músculo em decorrência do treinamento físico (GLASS, 2005, GOLDSPIK, 2003).

A biossíntese de novas unidades contráteis ocorre por processos conhecidos e estudados de fluxo de informação gênica, que se iniciam com a replicação, manutenção e rearranjos do DNA, passando pela síntese e processamento de RNA (Transcrição) e culminando com a síntese, processamento e regulação protéicos (Tradução) (CRYSTAL, 1995; DONIS-KELLER, 1987). Estes são processos sequenciais, passíveis de regulação em diversos pontos e que em resposta a um estímulo crônico, como o treinamento físico, pode gerar resposta supercompensatória ao estresse deste estímulo, resultando na formação de novas unidades contráteis musculares, que levarão ao aumento do tamanho do músculo e da força. Esse remodelamento que ocorre no músculo esquelético envolve vias de sinalização intracelular e conseqüente reprogramação gênica que resultam nas alterações de massa, propriedades contráteis e metabólicas.

As principais vias responsáveis por uma cascata bioquímica de sinalização intracelular serão abordadas neste estudo com objetivo de promover uma visão integrada dos processos que promovem o aumento ou a diminuição do tamanho das fibras

musculares decorrentes do treinamento físico. Portanto, diversas vias de sinalização intracelular envolvidas na regulação da massa do músculo-esquelético induzida pelo treinamento físico são citadas na literatura, e as principais vias foram foco desta revisão, tais como a via da Akt, da Calcineurina, das MAPKs, da Miostatina e a importância das Células Satélites.

VIAS DE SINALIZAÇÃO ENVOLVIDAS NO REMODELAMENTO MUSCULAR

O músculo esquelético responde a estímulos fisiológicos como o exercício físico remodelando-se para se adaptar as novas demandas impostas por esse estímulo. Esta adaptação é feita por estímulos extracelulares que chegam à membrana celular e interagem com receptores ativando vias de sinalização intracelular, as quais resultam em alterações na transcrição gênica e síntese protéica e conseqüentemente promovem o remodelamento da musculatura. Nesta revisão estamos apresentando algumas das vias mais importantes.

VIA DA AKT

A síntese protéica é regulada em muitos níveis e envolve vários mecanismos de sinalização intracelular; entre os mecanismos intracelulares que controlam a síntese proteica, a via sinalizada pela serina/treonina quinase - Akt (também conhecida como proteína quinase B - PKB) apresenta um papel chave neste processo (FUJITA et al., 2007; LÉGER et al., 2006b; BODINE, 2006; ATHERSON et al., 2005; NADER, 2005; GLASS, 2005, 2003; PARKINGTON et al., 2004; GOLDSPIK; 2003).

A família da Akt é composta por três membros: Akt1 (PKB- α), Akt2 (PKB- β) e Akt3 (PKB- γ). Estas três isoformas compartilham mais de 80% de homologia e são expressas de maneira específica nos tecidos, assim, as isoformas Akt1 e Akt2 são predominantemente expressas no músculo-esquelético, cérebro, coração e pulmão e a isoforma Akt3 é predominante no cérebro e testículo (COFFER & WOODGETT, 1991; JONES et al., 1991).

A fosforilação e ativação da Akt são conhecidas por uma variedade de estímulos, como fatores de crescimento (DATTA et al., 1999), citocinas e hormônios, de maneira dependente da fosfatidilinositol 3 quinase (PI3K) (FRANKE et al., 1995), sugerindo um importante papel da Akt na função mitogênica celular. De fato, estudos genéticos com camundongos *knockout* para o gene Akt1 (Akt1^{-/-}) mostram deficiência no crescimento muscular (CHO et al., 2001) e camundongos que superexpressam Akt1 resultam num fenótipo hipertrófico, caracterizado com aumento do tamanho tecidual (MATSUI et al., 2002). Especificamente no músculo esquelético, a expressão da isoforma ativa de Akt1 resulta na hipertrofia de miotúbulos *in vitro* (ROMMEL et al., 2001) bem como em ratos *in vivo*, além de prevenir atrofia de músculos denervados (BODINE et al., 2001).

Estudos mostram que o treinamento físico resistido, tanto agudo quanto crônico, é capaz de ativar a Akt (LÉGER et al., 2006b; ATHERTON et al., 2005; BOLSTER et al., 2003; NADER & ELSEER, 2001), entretanto quando sua expressão é comparada com o treinamento físico aeróbio, a ativação da Akt no músculo-esquelético se torna específica para o estímulo do treinamento físico resistido (ATHERSON et al., 2005; BOLSTER et al., 2003; NADER & ELSEER, 2001); embora estudos tenham demonstrado ser uma via chave na hipertrofia cardíaca fisiológica de camundongos submetidos ao treinamento físico de natação (McMULLEN et al., 2003).

O exercício físico, como já bem estabelecido, corresponde a um potente agente trófico para a musculatura esquelética, o qual aumenta os níveis locais de IGF-I. Segundo ATHERSON e colaboradores (2005) o treinamento resistido aumenta a produção de IGF-I, conduzindo para uma cascata de ativação seqüencial, ordenada por PI3K, PDK1 e 2 (quinase dependente de fosfoinosítídeos-1 e 2) e Akt. Em seguida, Akt promove ativação de duas vias independentes como mTOR (*mammalian target of rapamycin*) e GSK-3 β (glicogênio sintase quinase-3 β), direcionadas para a hipertrofia muscular esquelética (Vide figura

l). Estas vias de sinalização intracelular hipertrófica também foram descrita por outros autores em detrimento aos efeitos do treinamento resistido (LEGER et al., 2006b; PARKGTON et al., 2004; BOLSTER et al., 2003, HERNANDEZ et al., 2000).

Figura 1

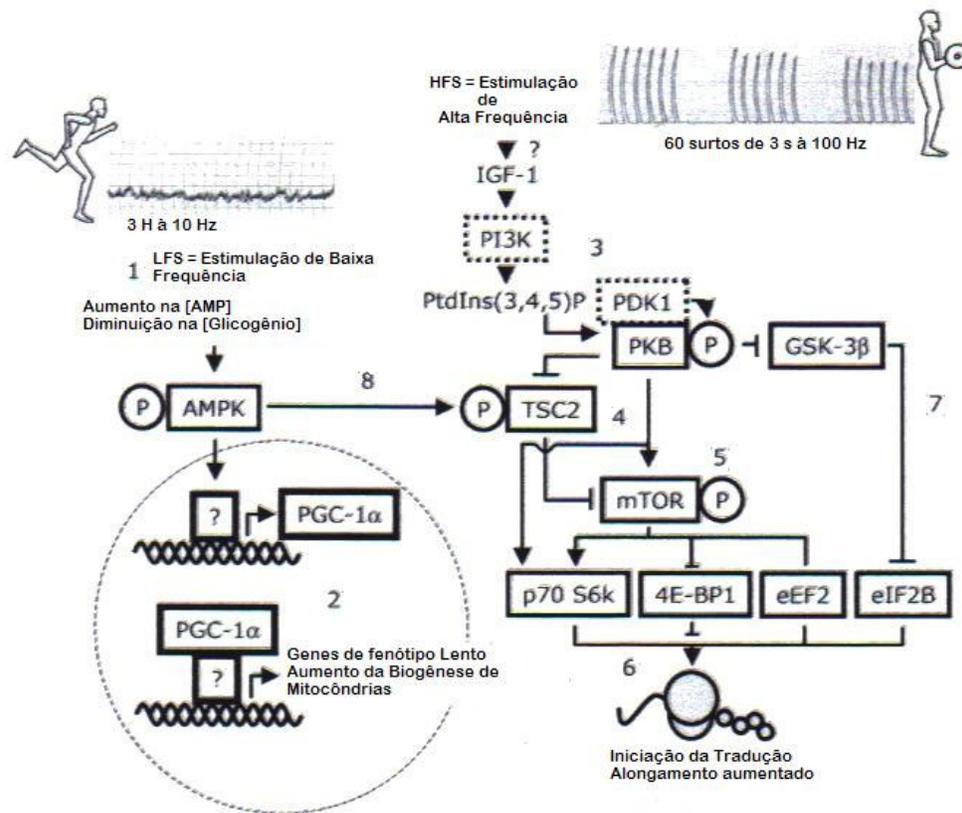


Figura 1: Esquema sumarizando as vias de sinalização intracelular da Akt/PKB e AMPK as quais podem explicar específicas adaptações do treinamento físico aeróbio (LFS- *low frequency stimulation*) e treinamento resistido (HFS- *high frequency stimulation*) 1- LFS aumenta as [AMP] e reduz as [glicogênio] causando ativação da AMPK e 2- um aumento da PGC-1 α , o que pode parcialmente explicar a progressão no direcionamento do fenótipo de fibras lentas e oxidativas e aumento da biogênese mitocondrial 3- Em contraste, o aumento da tensão gerada em função do HFS induz IGF-1 e a via PI3K-PDK1,2 na ativação de PKB 4- PKB diretamente ou via TSC2 regula a atividade de mTOR, o qual também utiliza 5- de vias independentes de PKB 6- Reguladores do início da tradução e alongamento podem ser ativados pela PKB e mTOR e estimular um prolongado aumento na síntese protéica 7- PKB também aumenta a síntese protéica pela inibição de GSK-3 β , a qual fosforila inibitoriamente eIF2B, ativando o fator de alongamento de tradução 8- AMPK pode diretamente ativar TSC2, a qual inibe mTOR, regulando também os fatores de início de tradução e alongamento (adaptado de ATHERSON et al., 2005).

A PI3K é uma enzima amplamente expressa cuja atividade enzimática primária é a fosforilação de fosfatidilinositol (PI fosfolípídeos de membrana) na posição D3 do grupo inositol. A família PI3K medeia uma gama de efeitos biológicos através da ação de segundos mensageiros por ela gerados, os PI fosforilados na posição D3, que se ligam a moléculas que possuem domínios PH (*Pleckstrin homology*), recrutando-as para a membrana (CANTRELL, 2001).

A ativação da Akt é um processo que envolve várias etapas e proteínas adicionais. A ativação da PI3K por IGF-I induzida pelo treinamento resistido resulta na produção de fosfatidilinositol 3 fosfato (PIP3), que leva a translocação da Akt para a membrana e uma modificação conformacional que permite que a PDK1 e a PDK2 fosforilem os resíduos Ser473 e Thr308, ativando totalmente a Akt (CHAN & TSICHLIS, 2001; ALESSI et al., 1996). Sugere-se que o resíduo Thr308 seja fosforilado pela PDK1 e o resíduo Ser473 pela própria Akt, outras quinases, ou pela PDK2, cuja existência não foi diretamente confirmada até o momento (CHAN & TSICHLIS, 2001). Uma vez ativada, Akt fosforila uma seqüência de substratos, incluindo mTOR e GSK-3 β , que medeiam síntese proteica, transcrição gênica e proliferação celular (GLASS, 2003).

Algumas evidências mostram que o mTOR induzida pelo treinamento resistido atue na tradução global de proteínas, visto que três dos alvos conhecidos da mTOR - p70^{S6k}, 4E-BP1 e o eEF2 - promovem a tradução protéica - através da facilitação do início deste processo - especialmente no caso de mRNAs com estruturas secundárias complexas na região 5' não traduzida (5' *untranslated region* - 5'UTR) - promovendo a biogênese dos ribossomos, respectivamente. A p70^{S6k} atua na tradução de mRNA - contendo seqüências de oligo-pirimidinas na região 5' UTR adjacente ao CAP (m7GpppG) - e na fosforilação do polipeptídeo ribossômico S6 - pela proteína quinase p70^{S6k}. Ambos os efeitos promovem o aumento da síntese protéica. De maneira mais direta, o mTOR fosforila a proteína 4E-BP1/PHAS-I liberando seu efeito inibitório sobre o fator da iniciação de tradução eIF4E, impedindo que este iniba o início da tradução protéica através do acoplamento com a extremidade CAP dos mRNAs. Além disso, mTOR sinaliza para S6K inibir eEF2 quinase, a qual reduz a fosforilação sobre eEF2 direcionando para o processo de alongamento muscular (figura 1) (WANG & PROUD, 2006; FUJITA et al., 2007).

A primeira evidência que mTOR ativando p70^{S6k} poderia ter um papel na mediação dos efeitos hipertróficos do treinamento físico resistido veio através do estudo de BAAR e ESSER (1999). Neste estudo, a fosforização da p70^{S6k} foi aumentada nos músculos tibial anterior e extensor digital longo depois de 3 e 6 horas do treinamento resistido, entretanto, o mais interessante foi a direta correlação existente entre o aumento da p70^{S6k} e o aumento da massa muscular induzida pelo treinamento.

Os mais definitivos estudos sobre os mecanismos de sinalização da mTOR sobre a hipertrofia muscular esquelética induzida pelo treinamento resistido veio através da utilização de rapamicina, um inibidor específico de mTOR. KUBICA e colaboradores (2004, 2005) utilizaram ratos machos *Sprague-Dawley* submetidos a exercício resistido agudo, em que observaram aumento na síntese proteica do músculo gastrocnêmio 16 horas após o exercício físico, a qual foi completamente prevenida pela administração de rapamicina, 2 horas antes do exercício.

Contrário a estes efeitos, recentes estudos têm mostrado que o treinamento físico aeróbio aumenta a via de fosforização da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), fosforilando diretamente TSC2 (tuberina) levando para uma inibição da mTOR, sugerindo a inibição da síntese protéica neste treinamento (ATHERSON et al., 2005) (figura 1).

Pela outra via hipertrófica mencionada, Akt fosforila GSK-3 β na Ser9, a qual inibe a atividade de GSK-3 β (CROSS et al., 1995). Uma inibição da GSK-3 β fosforilada conduz para uma redução na fosforilação da eIF2B na Ser535, promovendo o início da tradução (VYAS et al., 2002) (figura 1). De fato, estudos relatam o aumento na fosforilação de GSK-3 β , inibindo sua atividade, e promovendo diminuição de eIF2B imediatamente após e 3 horas depois do treinamento resistido, suportando a hipótese que esta via está envolvida na estimulação do aumento da síntese proteica em resposta ao exercício resistido (SAKAMOTO et al., 2004, ATHERSON et al., 2005).

Outra importante função da Akt no trofismo muscular esquelético é a regulação da transcrição gênica através da inativação de FOXO (Fatores de Transcrição da Forquilha- *Forkhead transcription factors*), também conhecido por FKHR, um fator de transcrição responsável pela transativação de genes envolvidos com componentes do sistema proteolítico coordenado pelo sistema ubiquitina-proteossoma (VAN DER HEIDE, et al., 2004; BIRKENKAMP & COFFER, 2003).

Três isoformas da FOXO têm sido amplamente investigadas e relativamente bem caracterizadas, a FOXO-1, FOXO-3a e FOXO-4 (BIGGS et al., 2001). As isoformas FOXO são predominantemente localizadas no compartimento nuclear onde estão expressas na forma ativa, porém, quando fosforiladas, principalmente pela Akt, as proteínas FOXO são seqüestradas para o citosol, onde são incapazes de transcrever genes envolvidos no processo de atrofia muscular. Portanto, em situações de atrofia muscular, a diminuição da via de sinalização da Akt permite a transcrição da atrogin-1 (também conhecida como MAFbx) e MuRF1, dois específicos componente da musculatura esquelética da E3 ubiquitina ligases (SANDRI et al., 2004; STITT et al., 2004; LATRES et al., 2005).

Assim, recentes estudos mostram que FOXO-1 está reduzida em músculo-esquelético humano hipertrofiado após período de treinamento resistido crônico, quando comparados com o período de pré-treinamento, o qual corrobora com os dados prévios realizados em roedores e cultura celular (LÉGER et al.; 2006a). Estes resultados fortemente sugerem que a hipertrofia muscular esquelética em indivíduos saudáveis induzido pelo treinamento resistido, é regulado, em partes, pela Akt inibindo FOXO-1.

Tentando mimetizar atrofia muscular esquelética foi observado o efeito do destreinamento. Ao contrário da sinalização descrita com treinamento resistido, o músculo atrofiado foi associado com uma diminuição da fosforilação de Akt (LÉGER et al., 2006b). Além disso, uma diminuição da ativação da Akt sobre GSK-3 β foi observada também no período de destreinamento, sugerindo que esta via também é responsável pelo processo de atrofia muscular mediante destreinamento físico.

Portanto, com base na literatura apresentada, muito se tem esclarecido sobre os mecanismos envolvidos na regulação da massa muscular esquelética em função do treinamento físico. É possível observar que a sinalização da Akt é capaz de sincronizar vias anabólicas e catabólicas, tornando-se uma proteína alvo no âmbito terapêutico. O entendimento dos mecanismos de sinalização intracelular, principalmente no que tange a regulação da Akt, conduzindo a maior resposta de hipertrofia ou atrofia, pode trazer grandes contribuições para a importância do treinamento físico em futuras intervenções farmacológicas e clínicas, bem como para futuras inserções no rendimento esportivo, reabilitação e envelhecimento.

VIA DA CALCINEURINA / NFAT (FATOR NUCLEAR DE CÉLULAS T ATIVADAS)

A calcineurina (Cn) é uma enzima cuja atividade foi caracterizada, primeiramente, nas células T do Sistema Imunológico, sendo que o papel mais bem conhecido desta enzima é a ativação de fatores transcricionais via translocação nuclear (FLANAGAN et al., 1991; SWOAP et al., 2000). Única fosfatase serina/treonina regulada pelo complexo Cálcio-calmodulina, e conhecida como proteína fosfatase 2B (PP2B). A Cn é um heterodímero composto de duas subunidades: Calcineurina A (CnA), subunidade catalítica, que se une à calmodulina e está fortemente unida a uma subunidade reguladora que se liga ao Cálcio, a Calcineurina B (CnB). (SCHULZ, 2003; ARAMBURU, 2000). Em mamíferos, são conhecidas 3 isoformas de CnA (A α , A β e A γ) e duas isoformas de CnB (CnB1 e CnB2) (MURAMATSU & KINCAID, 1992; WANG et al., 1992).

Estudos com roedores, geneticamente modificados, têm demonstrado que a Cn é importante em processos de desenvolvimento vascular e cardíaco e no desenvolvimento, crescimento e diferenciação do músculo esquelético, bem como ativação de linfócitos T. (RUSNAK & MERTZ, 2000; BASSEL-DUBY & OLSON, 2003, 2006; SCHULZ & YUTZEY, 2003). Todos estes processos são catalisados juntamente à família de fatores de transcrição NFAT (fator nuclear de células T ativadas), composta por 4 membros denominados NFATc1-c4, sendo esta via também considerada como Cálcio-dependente. (MURAMATSU & KINCAID, 1992; SWOAP, 2000; BASSEL-DUBY & OLSON, 2003, 2006). As fibras musculares esqueléticas

contém as quatro isoformas de NFAT, sendo que NFAT1 e NFAT3 são particularmente abundantes. (MCCULLAG et al., 2004).

O Cálcio (Ca^{2+}) age como segundo mensageiro em células musculares estriadas, convergindo estímulos extracelulares para efeitos intracelulares e é um íon fundamental para o processo de contração muscular tanto em músculo cardíaco quanto esquelético. Entretanto os mecanismos moleculares subjacentes a essas contrações são diferentes. (FILL & COPPELO, 2002)

No músculo esquelético os impulsos eferentes recebidos dos neurônios motores via receptores de acetilcolina geram uma despolarização da membrana sarcolemal, que alcança os Túbulos T. A isoforma específica para músculo esquelético de *Canal de cálcio voltagem dependente* ou *Canal de cálcio do Tipo-L* (também chamado de Receptores de Diidropiridina -DHPR) nos túbulos T interage direta e fisicamente com um canal específico de liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático, os receptores de Rianodina (RyR1). Esta interação provoca abertura dos canais de liberação do Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático, que liberam esses íons, que ao ligarem-se à troponina C deflagram o processo de contração muscular (BASSEL-DUBY & OLSON, 2003, 2006).

Portanto, a transmissão do sinal que gera deflagração da contração é realizada através da interação física entre DHPR e RyR, ao contrário da contração no músculo cardíaco que em parte é dependente da entrada do Ca^{2+} do ambiente extracelular (BASSEL-DUBY & OLSON, 2003, 2006). Desta forma, no músculo esquelético a entrada de Ca^{2+} extracelular parece não ser fundamental para a contração como é no músculo cardíaco.

Seqüencialmente à contração, a fase de relaxamento da contração muscular é obtida através de uma rápida recaptação de Ca^{2+} de volta ao retículo sarcoplasmático. (FILL & COPELLO, 2002). As contrações musculares regulares geradas pelo treinamento físico geram um padrão regular de lançamento de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático, constituindo em estímulo para que as fibras musculares tornem os sistemas de recaptação e armazenamento de cálcio no retículo sarcoplasmáticos mais eficientes. Um maior armazenamento e conseqüentemente, liberação de Ca^{2+} é um dos fatores que influenciam a resistência das fibras musculares à fadiga, efeito ocasionado pelo treinamento físico.

Recentemente, tem sido atribuído aos canais *store operate Ca^{2+}* (SOCE) a função de reposição do Ca^{2+} para o retículo sarcoplasmático. Estes não apenas repõem o íon aos estoques intracelulares, mas também certamente adicionam o Ca^{2+} necessário para a contração em situações de fadiga durante exercício intenso. A liberação de Ca^{2+} , via RyR, leva a uma depleção mais eficiente que por sua vez ativa SOCE por sinalização retrógrada (LAUNIKONIS & RIOS, 2007; ZHAO et al., 2005).

As contrações musculares decorrentes do exercício provocam níveis elevados de Ca^{2+} intracelular, que por sua vez ativam a via Calcineurina-NFATs. Ao entrar no sarcoplasma este íon forma um complexo com a calmodulina (proteína ubíqua ligadora de Ca^{2+}). Na contração muscular, em resposta ao aumento nas concentrações de Ca^{2+} intracelular, Cn desfosforila seus substratos, os *fatores nucleares de células T ativadas* (NFATs). Estes são fatores de transcrição que regulam a expressão de genes em vários tecidos sensíveis ao cálcio, como cérebro, linfócitos, músculo cardíaco e esquelético (SCHULZ, 2003). Desfosforilados, os NFATs são transportados ao núcleo celular e iniciam a expressão de genes NFAT-dependentes. A atividade transcricional dos NFATs leva à expressão gênica através de translocação nuclear, o que ocorre por regulação conjunta realizada pelo complexo cálcio-calmodulina. (RUSNAK & MERTZ, 2000; BASSEL-DUBY, & OLSON, 2003, 2006) (figura 2).

Figura 1

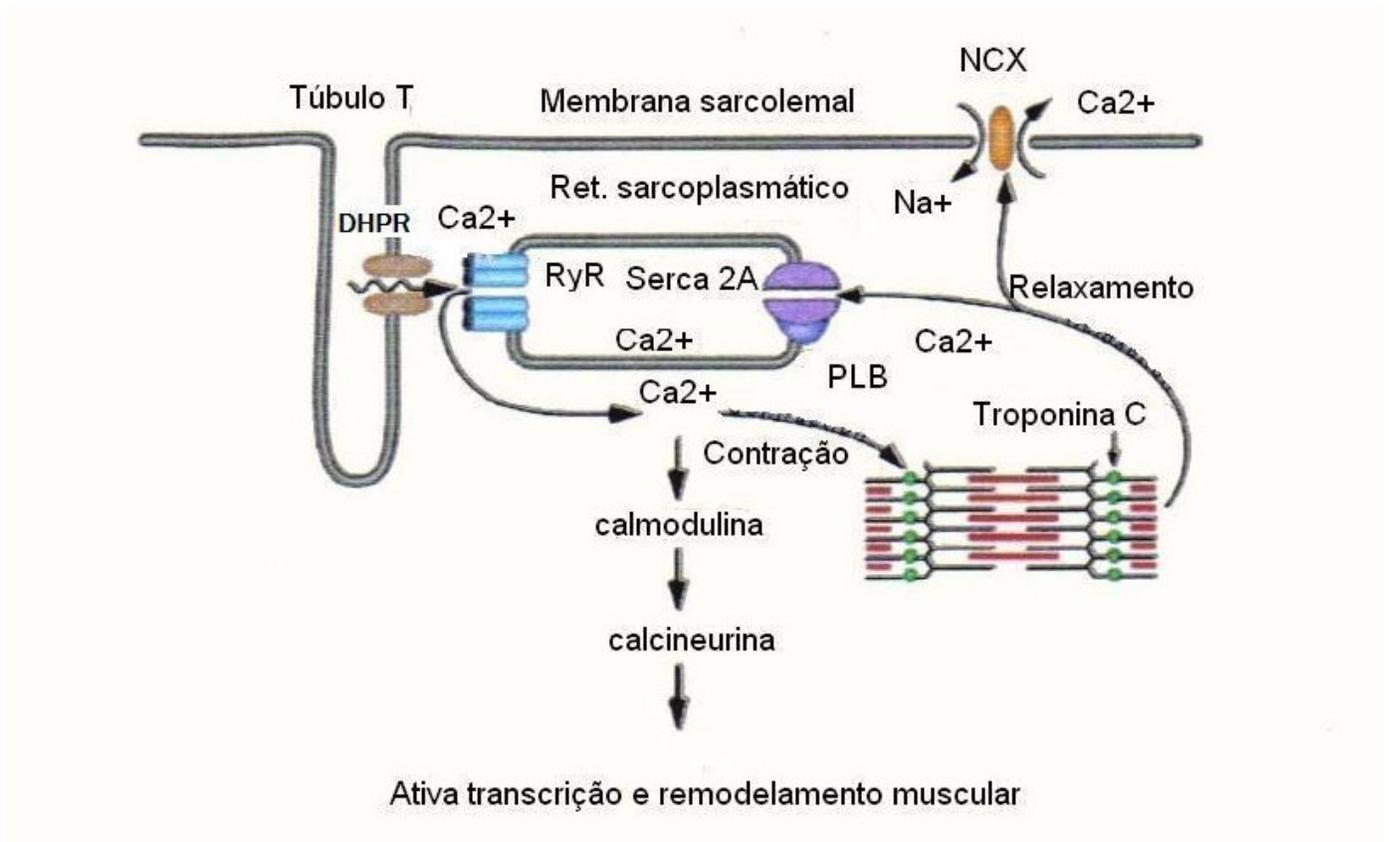


Figura 2: Esquema de ativação da via da Calcineurina e sinalização de Cálcio em músculo esquelético. O Ca^{2+} entra através do receptor de dihidropiridina (DHPR), que é ativado por uma modificação na voltagem da membrana. DHPR possui uma conexão física com o receptor de rianodina (RyR) e transmite a alteração na voltagem que dispara a abertura de RyR, que libera Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático. A elevação dos íons Ca^{2+} intracelular ativa a calcineurina, resultando em ativação de transcrição gênica e remodelamento muscular. O Cálcio intracelular se liga à troponina C, disparando a contração muscular. No relaxamento, há recaptação de Ca^{2+} pela ATPase do retículo sarcoplasmático (SERCA 2a) ou Trocadores Sódio/Cálcio (NCX) (adaptado de BASSEL-DUBY, & OLSON, 2003).

O envolvimento da atividade da Cn-NFATs na hipertrofia cardíaca já é bem estabelecido (BASSEL-DUBY, & OLSON, 2003, 2006). Alguns dados da literatura também mostram que esta via tem importância na especificidade das fibras musculares esqueléticas lentas, pela grande liberação de cálcio nas mesmas, decorrente do padrão de ativação tônico; diferentemente dos padrões de ativação em fibras rápidas, que é fásico, o qual não provoca padrões crônicos de grande entrada de Ca^{2+} e assim não ativando genes específicos de fibras lentas (SWOAP et al., 2000). Evidência a esta hipótese é o tratamento de ratos com ciclosporina A, inibidor da Cn, que apresentam aumentos no número de fibras rápidas no sóleo. (SWOAP et al., 2000; SERRANO et al., 2001). No músculo esquelético a sinalização Cn-NFAT tem sido considerada também como sensora de atividade neural *in vivo* e controla a mudança de fibras dependente de atividade nervosa, induzindo a programação de genes lentos em sóleos de ratos (em regeneração), submetidos a transfecção com um plasmídeo que codifica para VIVIT (peptídeo inibidor de ativação de NFAT via Cn). (MCCULLAG et al., 2004).

No entanto, tem havido controvérsia na implicação desta via como uma das participantes na hipertrofia do músculo esquelético. Autores que defendem esta via como crucial para a regulação da hipertrofia muscular esquelética argumentam que estudos com tratamento farmacológico, em animais submetidos a sobrecarga com inibidores de Cn (Ciclosporina A e FK506), que não impediram a ocorrência de hipertrofia de fibras musculares não apresentaram um desenho experimental adequado, sendo realizados com baixas doses e com regimes ineficientes, focando efeitos dose-dependente destes inibidores. Segundo estes autores, a falha em bloquear a hipertrofia nas fibras esqueléticas provavelmente ocorreu em função da dose de inibidores ter sido baixa e ter sido administrada de forma ineficiente, com veículos diferentes dos normalmente utilizados. Outra alegação é que os resultados de hipertrofia desses estudos foram obtidos com medidas não fidedignas de hipertrofia (peso úmido) e que relatavam um aumento prematuro da massa muscular (após uma semana de sobrecarga + tratamento com FK506) que poderia ser devido à inflamação, não propriamente devido à hipertrofia. Estes afirmam que é ainda prematuro excluir a participação da Cn na hipertrofia do músculo esquelético (BODINE et al., 2001; YANCOPOULOS & GLASS, 2002; DUNN et al., 2002).

Outros permanecem céticos a respeito da participação desta via nos processos hipertróficos em músculo esquelético; afirmando que a via Akt é suficiente para determinar a hipertrofia muscular *in vitro* e *in vivo*. Estas afirmações são baseadas em aumentos não significantes na atividade da Cn durante o processo de hipertrofia, e no contraste da falta de ativação na via com o aumento na via de Akt. (YANKOPOULOS & GLASS, 2002). Estes autores afirmam que é difícil afirmar que a Cn é uma indutora chave de hipertrofia se sua atividade não muda durante o processo. Outro argumento é que a inibição da via, farmacologicamente induzida, não alterou a hipertrofia no tecido que sofreu sobrecarga, e que a expressão de isoformas ativas de Cn não causou aumentos no tamanho do músculo (ROMMEL et al., 2001). Estes autores, em um trabalho com culturas de células, realizou bloqueio total da fosforilação de NFATs, mediada por Cn e ainda assim não observou uma inibição da hipertrofia. Segundo os autores que refutam a atuação da Cn na hipertrofia muscular esquelética, experimentos com bloqueio total da Cn não inibe a hipertrofia durante as primeiras duas semanas de sobrecarga funcional com inibição, apenas após quatro semanas, e o maior aumento é apresentado nesses modelos em duas semanas, sendo que este ocorre por aumento no conteúdo de proteínas contráteis e no tamanho da fibra, não por edema. (YANCOPOULOS & GLASS, 2002; DUNN et al., 2001).

Apesar da discordância nos desenhos experimentais e nos resultados, recentemente um estudo em um modelo de distrofia muscular em camundongos transgênicos com e sem superexpressão de Cn mostrou diminuição da susceptibilidade muscular a lesões induzidas por contrações musculares. A ativação da via gerou maior proporção de fibras com expressão de miosina de cadeia pesada (MHC) mais lentas (I e IIa), induzindo a um fenótipo de fibras mais lentas. O número de fibras por mm² foi quase duas vezes maior nos animais distróficos com a via ativada, em relação aos animais controle, embora o tamanho das fibras tenha decrescido e os músculos estudados apresentaram menor suscetibilidade, reduzida necessidade de regeneração nas fibras distróficas, tendo o déficit de força decrescido de 80% para 30% nos músculos com superexpressão da via. Os tempos de regeneração foram menores para os animais que tinham essa via expressa, o que indica uma possível participação da via em sistemas de preservação e regeneração muscular (STUPKA et al., 2006).

Embora a soma dos dados até o presente momento não exclua um papel desta via na resposta hipertrófica do músculo esquelético, mais estudos são necessários para classificar a via como indutora de hipertrofia neste tecido, como tem sido implicada em parte da hipertrofia cardíaca (BASSEL-DUBY & OLSON, 2003, 2006; GLASS, 2003).

CÉLULAS SATÉLITES

As células satélites estão envolvidas no reparo e regeneração resultante de danos locais nas fibras musculares (GROUNDS, 1998). Nos músculos esqueléticos adultos essas células são mitoticamente quiescentes, porém podem ser ativadas e proliferarem em resposta a um número de estímulos, incluindo sobrecarga mecânica, exercícios físicos e traumas (HAWKE & GARRY, 2001).

As células satélites são pequenas, mononucleadas, localizadas entre a lâmina basal e o sarcolema da fibra muscular (HAWKE & GARRY, 2001). Estas foram denominadas satélites, por sua posição estratégica adjacente a miofibra adulta (MAURO, 1961). As células satélites são capazes de ativar programas miogênicos e se diferenciar em miócitos maduros (SCALE, 2000), essa diferenciação permite reparo e hipertrofia de miofibrilas pré-existentes ou a formação de novas miofibrilas (ALLEN, 1999). Quando as fibras musculares são danificadas (fatores lesivos), elas obtêm núcleos extras por um processo de reparação razoavelmente rápido, para evitar a morte celular, no qual poderia resultar na diminuição da massa muscular, e déficit funcional dos genes requeridos para a síntese protéica durante o reparo por células satélites (ADAM, 1998).

Estima-se que no músculo de rato normal adulto, não mais do que 1-2% de mionúcleos são restabelecidos semanalmente (SCHMALBRUCH & LEWIS, 2000). Adicionalmente, a musculatura esquelética do mamífero tem a habilidade para uma completa regeneração rápida e extensiva em resposta a danos severos. Se o músculo ferido é atingido por um trauma direto (i.e., atividade física extensa e especificamente treinamento de resistência) ou defeito genético inato, essa regeneração muscular é caracterizada por duas fases: uma fase degenerativa e uma fase regenerativa. O evento inicial da degeneração muscular é a necrose das fibras musculares e este evento é geralmente gatilho para rompimento das miofibrilas sarcolemais. O rompimento da integridade das miofibrilas reflete no aumento de níveis séricos de proteínas musculares, tais como creatina quinase (CK), a qual é geralmente restrita ao citosol.

Em humanos e animais, o aumento da CK sérica é observado depois de estresse mecânico (ex. exercícios físicos extenuantes) (COULTON et al., 1988). Outro mecanismo de grande importância é a homeostasia do cálcio. Hipotetizou-se que, influxos de cálcio aumentado depois de dano sarcolemal ou no retículo sarcoplasmático resultem numa perda na homeostasia do cálcio e aumento da proteólise cálcio-dependente, podendo assim, danificar miofibrilas e proteínas do citoesqueleto, desta forma conduzindo a degeneração tecidual (ALDERTON & STEINHARDT, 2000; ARMSTRONG, 1990).

A degeneração muscular é seguida pela ativação do segundo processo, regeneração muscular. A proliferação celular é um importante evento necessário para a regeneração. Notavelmente a expansão de células miogênicas fornece novos mionúcleos para a reparação muscular (CAMPION, 1984; GROUNDS et al., 2002; HAWKE & GARRY, 2001). Nestas condições, as células satélites musculares, sendo uma população de células miogênicas mononucleares indiferenciadas, (CAMPION et al., 1981; GAMBLE et al., 1978; MAURO, 1961) induzem proliferação e diferenciação celular, fornecendo núcleos extras para o crescimento (AZIZ-ULLAH & GOLDSPINK, 1974) e (MAIER et al., 1986; TAKAHASHI et al., 1993), conseqüentemente reparando das fibras musculares danificadas (McCORMICK & THOMAS, 1992). Uma vez que a fusão de células miogênicas esteja completa, estes novos mioblastos formados aumentam em tamanho e movem o mionúcleo para a periferia da fibra muscular. Sob condições normais, o músculo regenerado é morfológica e funcionalmente indistinguível de um músculo sem dano.

Portanto, com base na literatura apresentada, as células miogênicas de mamíferos são capazes de diferenciação e proliferação, sendo as células satélites musculares o principal componente de regeneração do músculo esquelético dos mamíferos, principalmente em casos de injúrias, estiramentos e hipertrofia muscular.

VIA DAS MAPKs

As MAPKs são uma classe de proteínas conhecidas por participarem da ativação de determinados fatores de transcrição responsáveis por numerosos processos fisiológicos como proliferação, diferenciação, inflamação, apoptose e hipertrofia (MARTINEAU & GARDINER, 2001). Essa classe de proteínas são classificadas em três categorias, a família da c-Jun NH2-terminal kinase (JNK) também conhecida como proteína quinase ativada por estresse, a família da extracelular-regulated kinase (ERK) e a família da p38 (WILLIAMSON et al., 2003).

Vários trabalhos têm demonstrado aumento na atividade da MAPK imediatamente após um curto período de corrida, exercício cíclico ou estimulação elétrica, sendo que os mecanismos mais prováveis com que as células respondem ao estímulo mecânico são: pela liberação de fatores de crescimento estocados na matrix extracelular, pelo influxo de íons através de canais sensitivos ao estresses na membrana, pela estimulação mecânica em receptores da membrana ou diretamente na proteína quinase. (MARTINEAU & GARDINER, 2001).

Apesar destes mecanismos já estarem descritos na literatura ainda não se sabe como a intensidade, a duração e a forma do estímulo mecânico agem sobre as vias das MAPKs para desencadear a resposta hipertrófica no músculo esquelético (ATHERSON et al., 2005; HADDAD & ADAMS, 2004).

As MAPKs têm sido estudadas por uma variedade de modelos que mimetizam o estresse mecânico na musculatura esquelética, no entanto a resposta e magnitude com que a ativação das vias da ERK, JNK e p38 respondem a diferentes formas de exercícios ainda não estão claramente entendida.

NADER e ESSER (2001) mostraram que a estimulação elétrica aguda com alta frequência, a qual representa o exercício de resistência, e com baixa frequência que representa o exercício aeróbico e o próprio exercício aeróbico aumentou a fosforilação da ERK e p38 em músculos posturais de rato, imediatamente após o período de estimulação ou exercício. Portanto, sugerindo que esta via está diretamente envolvida na resposta a todos os tipos de exercícios.

Já MARTINEAU e GARDINER (2001) demonstraram com diferentes protocolos de contratilidade no músculo esquelético, que a fosforilação das MAPKs está relacionada com a magnitude da tensão mecânica e independente do tipo de contratilidade desenvolvida pela célula, sendo que a ERK é mais responsiva em baixos picos de tensão produzidos pelo *stretch*, sugerindo que esta via é mais sensível a tensão, enquanto a fosforilação da JNK foi somente aumentada para picos maiores de tensão, mas respondendo com um aumento exponencial na fosforilação. Além disso, estes autores de acordo com WACKERHAGE e colaboradores (2005) não encontram aumento na via da p38 em resposta ao estímulo mecânico aplicado no músculo.

Estudos que buscaram determinar a resposta da ativação da via da ERK 1/2 mostraram que esta via está relacionada em promover a formação de fibras do tipo lentas e inibir a expressão de proteínas de contração rápida, sugerindo que esta via seria um importante modulador na mudança das isoformas de miosina de cadeia pesada em resposta ao exercício (HIGGINSON et al., 2005).

A função da JNK, ERK e p38 em induzir adaptações provocadas pelo exercício não tem sido diretamente determinada, mas algumas evidências têm mostrado que estas quinases podem ter múltiplas funções na regulação gênica em resposta ao exercício físico (ATHERSON et al., 2005).

MIOSTATINA

A miostatina é um membro da superfamília das BMP (proteína morfogenética óssea) e TGF- β (fator de crescimento transformador- β) e também é conhecida como GDF-8 (fator-8 de crescimento e diferenciação), a qual foi identificada pela primeira vez por MCPHERRON e colaboradores (1997).

A expressão de miostatina é identificada durante os primeiros estágios da embriogênese e continua a ser expressa durante o desenvolvimento do músculo esquelético. Nos estágios posteriores e nos animais adultos a miostatina é expressa predominantemente na musculatura esquelética e tecido adiposo, no entanto, recentemente a expressão da miostatina também pode ser detectada no coração, com o uso de técnicas mais sensíveis (SHARMA et al., 1999; KAMBADUR et al., 1997).

Para determinar a função biológica da miostatina, MCPHERRON e colaboradores (1997) produziram camundongos *knockouts* para esse gene. Como resultado, os animais sem miostatina ficaram significativamente maiores que os não modificados, e a análise de cada músculo revelou aumento de duas a três vezes na massa muscular, quando comparados aos animais controles. Outros estudos com esses animais mostraram aumento de 200% na massa muscular esquelética, resultando em aumento do tamanho (hipertrofia) e do número (hiperplasia) das fibras musculares (WALSH & CELESTE, 2005). Definindo dessa forma o papel da miostatina, como importante regulador negativo do desenvolvimento do músculo esquelético.

O gene da miostatina codifica uma pequena seqüência N-terminal seguida por uma região pró-peptídeo (região latente), que regula a atividade biológica da miostatina, e uma pequena região para o C-terminal (região madura), que se liga aos receptores de activina tipo II (MCPHERRON et al., 1997).

O receptor de activina tipo II, um receptor transmembrana da família das serina/treonina quinase (LEE & MCPHERRON 2001), fosforila o receptor de activina tipo I que inicia a cascata de sinalização intracelular pela fosforilação de proteínas reguladoras Smad2 e Smad 3, as quais quando ativadas translocam-se para o núcleo e regulam a ação em genes alvos (LANGLEY et al., 2002; SHI & MASSAGUE, 2003).

A Miostatina é encontrada como complexo inativo no plasma de humanos e ratos, tornando-se ativa pela ação de proteases que clivam a região pró-peptídeo liberando a região madura (WOLFMAN et al., 2003). A miostatina na sua forma ativa induz a expressão de inibidores do ciclo celular p21 e p27 (THOMAS et al., 2000) e inibe a expressão de fatores regulatórios miogênicos, os quais codificam fatores transcricionais de regulação na diferenciação muscular (LANGLEY et al., 2002). A ação da miostatina também pode estar relacionada à ativação das células satélites, uma vez que camundongos KO para miostatina apresentaram aumento no número de células satélites nas fibras musculares e aumento da razão de proliferação dessas células.

Embora os mecanismos de ativação ainda não sejam bem conhecidos, fatores específicos podem ser responsáveis pela geração de espécies ativas e subsequente atividade inibitória da miostatina (WALSH & CELESTE, 2005; SE-JIN LEE, 2004). Entre esses fatores estão a folistatina, a FLRG (genes relacionados a folistatina) e a GASP-I (fator de crescimento e diferenciação associado à proteína -I plasmática), que tem sido mostrados por existirem em conjunto com a miostatina sérica.

A folistatina é expressa em diferentes tecidos e atua como um antagonista de diferentes membros da família TGF- β (AMTHOR et al., 1996). Um estudo em camundongos KO para o gene da folistatina observou perda excessiva de massa muscular (MATZUK et al., 1995), por outro lado, camundongos que super expressavam o gene da folistatina apresentaram aumento de 327% da massa muscular, quando comparado ao grupo controle (LEE & MCPHERRON, 2001). O aumento excessivo de massa muscular observado nesses camundongos resultou da combinação da hipertrofia muscular (27%) e da hiperplasia (66%). Estudos recentes mostram uma grande afinidade e direta interação da folistatina a miostatina (AMTHOR et al., 2004), sugerindo sua ação direta no controle da atividade da miostatina.

Apresentando uma estrutura homóloga a folistatina, o FLRG, também pode ter importante papel na regulação da miostatina (HILL et al., 2002), ligando-se a sua região madura e inibindo sua atividade biológica.

Um terceiro possível inibidor da miostatina é a GASP-1, que contém domínios que são inibidores de proteases. A GASP-1 interage com ambas as regiões da miostatina regulando sua atividade negativamente por inibir a atividade das proteases sobre a miostatina impedindo a liberação da região madura (HILL et al., 2003).

Embora muitos aspectos do mecanismo pelo qual a miostatina regula a proliferação da massa muscular precisam ser determinados, fica claro que a miostatina desempenha um importante papel nesse processo.

Recentes estudos mostram que o aumento de massa muscular induzido pelo treinamento físico pode estar relacionado à regulação da miostatina (KIM et al., 2005).

Ratos treinados em esteira apresentaram expressão diminuída da miostatina nos músculos gastrocnêmios e vasto lateral, mostrando que o treinamento físico aeróbio é efetivo em reduzir os níveis desta proteína (MATSAKAS et al., 2006). No entanto, um estudo que comparou os efeitos do treino de corrida e resistido sobre a expressão de miostatina, observou tempos na expressão gênica de miostatina diferente, entre as modalidades. O treinamento aeróbio reduziu a expressão de miostatina de 8-12hs após a sessão, sendo seu efeito menos pronunciado quando comparado ao treinamento resistido, onde a redução da expressão de miostatina foi observada de 1-24hs após a sessão de treinamento (EMILY et al., 2007).

O treinamento resistido levou a diminuição da expressão de miostatina em 73% na musculatura ativa (ROTH et al., 2003). A redução da expressão de miostatina foi observada em uma simples sessão (56%) e após 9 semanas de treinamento de resistência (34%) (KIM et al., 2005; ROTH et al., 2003). Em idosos que realizaram o treinamento de força foi observado diminuição da expressão da miostatina em 48%, após a última sessão de treinamento somente nos indivíduos treinados, no entanto, foi observado desensibilização dos receptores de activina IIb, mesmo após uma única sessão de exercício (KIM et al., 2005). No entanto, a diminuição na expressão de miostatina induzida pelo exercício ainda é controversa. Em ratos, foi observado aumento na expressão de miostatina após 30 minutos de uma única sessão excêntrica de exercício (PETERS et al., 2003). Estudos mostram que o treinamento de resistência aumentou a expressão de miostatina muscular e seus níveis circulantes (WILLOUGHBY, 2004).

A miostatina pode estar relacionada a vias que contribuem para regeneração muscular após o exercício. Conseqüentemente, essas alterações da miostatina vão depender das condições do músculo antes do exercício. Pesquisas recentes, comparando pessoas com diferentes tipos de treinamentos prévios mostram que a resposta da miostatina pode ser alterada com o exercício de resistência (CARLSON et al., 1999).

Essa hipótese é reforçada pelo fato de que a expressão de miostatina é aumentada em resposta a elevados níveis séricos de glicocorticóides. A região regulatória do gene da miostatina contém seqüências ativadoras responsivas a glicocorticóides (MA et al., 2003). Com isso, o aumento da proteína pode ter ocorrido devido ao estresse causado pelo treinamento físico (WILLOUGHBY, 2004). No entanto, estudos mostraram que o aumento na expressão de miostatina induzido pelo exercício ocorreu concomitantemente com o aumento nos níveis FLRG e diminuição dos receptores de activina IIb, sugerindo que o aumento do FLRG possa inibir a atividade da miostatina nesses casos, ocorrendo um mecanismo compensatório ao aumento da miostatina (HILL et al., 2002).

Em conclusão, esta via parece ter importante papel inibitório para a hipertrofia induzida tanto pelo exercício aeróbio quanto pelo exercício resistido, sendo utilizada como regulador negativo da hipertrofia. Entretanto mais estudos são necessários para estabelecer relação direta entre esta proteína e a hipertrofia induzida pelo exercício e conseqüentemente esclarecer o papel da alteração de sua expressão após uma sessão de exercício, tanto em exercícios resistidos quanto em aeróbios.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos anos um considerável progresso tem sido alcançado no entendimento das vias de sinalização mediadoras da hipertrofia e atrofia do músculo esquelético. A presente literatura suporta o papel da ativação das vias de sinalização intracelular Akt/mTOR, calcineurina/NFAT, células satélites, MAPKs e controle da miostatina na regulação hipertrófica muscular pelo aumento da síntese protéica induzido pelo treinamento físico. Entretanto, os mecanismos que regulam este processo são bastante complexos e algumas vezes se apresentam controversos na literatura, exigindo maiores esforços e estudos futuros para maior elucidação.

Como já mencionado, o objetivo dessa revisão foi identificar e discutir os principais fatores apontados na literatura como capazes de gerar a resposta hipertrófica, ou seja, as diversas vias de sinalização intracelular que geram as respostas bioquímicas promotoras do aumento de tamanho da fibra muscular. Certamente, existem outras vias a serem consideradas, mas as cinco aqui identificadas podem ser vistas como as mais representativas e mais bem estudadas do complexo sistema de sinalização intracelular responsável pelo trofismo do músculo esquelético induzido pelo treinamento físico.

Estes achados podem trazer grandes contribuições para a importância do treinamento físico em futuras intervenções farmacológicas e clínicas, principalmente para prevenção e controle de doenças, bem como para futuras inserções no rendimento esportivo, reabilitação e envelhecimento.

BIBLIOGRAFIA

- ADAMS, G. R. Role of insulin-like growth factor-I in the regulation of skeletal muscle adaptation to increased loading. *Exerc.Sport Sci.Rev.*, v. 26, 31–60, 1998.
- ALDERTON, J. M. & STEINHARDT R.A. How calcium influx through calcium leak channels is responsible for the elevated levels of calcium-dependent proteolysis in dystrophic myotubes. *Trends Cardiovasc Med.*, v.10, 268–272, 2000.
- ALLEN, D.L. Myonuclear domains in muscle adaptation and disease. *Muscle Nerve.*, v. 22, 1350-1360, 1999.
- ANDERSON, J.E. A role for nitric oxide in muscle repair: nitric oxide-mediated activation of muscle satellite cells. *Mol Biol Cell.*, v. 11, 1859–1874, 2000.
- ALESSI, D.R.; JELKOVIC, M.; CAUDWELL, B.; CRON, P.; MORRICE, N.; COHEN, P.; HEMMINGS, B.A. Mechanism of activation of protein kinase B by insulin and IGF-I. *EMBO J.*, v. 15, 6541–6551, 1996.
- AMTHOR, H.; CONNOLLY, D.; PATEL, K., BRAND-SABERI, B.; WILKINSON, D. G.; COOKE, J.; CHRIST, B. The expression and regulation of follistatin and a follistatin-like gene during avian somite compartmentalization and myogenesis. *Dev Biol.*, v.178, 343–62, 1996.
- AMTHOR H, NICHOLAS G, MCKINNELL I, KEMP CF, SHARMA M, KAMBADUR R, ET AL. Follistatin complexes Myostatin and antagonizes Myostatin-mediated inhibition of myogenesis. *Dev Biol.*, v. 270,19–30, 2004.
- ATHERSON, P.J.; BARBRA, J.; SMITH, J.; SINGH, M.; RENNE, J.; WACKERHAGE, H. Selective activation of AMPK-PGG-1/alpha or PKB-TSC2-mTOR signaling can explain adaptive responses to endurance or resistance training-like electrical muscle stimulation. *FASEB J.*, v. 19, 786-788, 2005.
- ARMSTRONG, R.B. Initial events in exercise-induced muscular injury. *Med Sci Sports Exercise.*, v. 22, 429–435, 1990.
- AZIZ-ULLAH; GOLDSPINK, G. Distribution of mitotic nuclei in the biceps brachii of the mouse during post-natal growth. *Anat. Rec.*, v. 179, 115–118, 1974.

- BAAR, K.; ESSER, K. Phosphorylation of p70 (S6k) correlates with increased skeletal muscle mass following resistance exercise. *Am. J. Physiol.*, v. 276, C120-C127, 1999.
- BASSEL-DUBY, R. & OLSON, E.N. Role of calcineurin in striated muscle: development, adaptation, and disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, v. 311, 1133-1141; 2003.
- BASSEL-DUBY, R. & OLSON, E.N. Signaling pathways in skeletal muscle remodeling. *Annu Rev Biochemistry*, v. 75, 19-37, 2006.
- BIGGS, W.H.; CAVENEE, W.H.; ARDEN, K.C. Identification and characterization of members of the FKHR (FOXO) subclass of winged-helix transcription factors in the mouse. *Mamm Genome*, v. 12 (6), 416-425, 2001.
- BIRKENKAMP, K.U. & COFFER, P.J. Regulation of cell survival and proliferation by the FOXO (Forkhead box, class O) subfamily of Forkhead transcription factors. *Biochem. Soc. Trans.*, v. 31, 292-297, 2003.
- BOLSTER, D.R.; KUBICA, S.J.; CROZIER, WILLIAMSON, D. L. ; FARELL, P. A. ; KIMBALL, S. R. ; JEFFERSON, L. S. Immediate response of mammalian target of rapamycin (mTOR)-mediated signaling following acute resistance exercise in rat skeletal muscle. *J. Physiol*, v. 553, 213-220, 2003.
- BODINE, S.C. mTOR Signaling and Molecular Adaptation to Resistance Exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.*, v. 38 (11), 1950-1957, 2006.
- BODINE, S.C.; STITT, T.N.; GONZALEZ, M.; KLINE, W.O.; STOVER, G.L.; BAUERLEIN, R.; ZLOTCHENKO, E.; SCRIMGEOUR, A; LAWRENCE, J.C.; GLASS, D.J.; YANCOPOULOS, G.D. Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo. *Nat Cell Biol.* v. 3, 1014-9, 2001.
- BOTTINELLI, R. & REGGIANI, C. Human skeletal muscle fibers: molecular and functional diversity. *Progress in Biophysics & Molecular Biology.* v. 73, 195-262, 2000.
- CAMPION, D.R.; RICHARDSON, R.L.; REAGAN, J.O.; KRAELING, R.R. Changes in the satellite cell population during postnatal growth of pig skeletal muscle. *J Anim Sci*, v. 52, 1014-1018, 1981.
- CAMPION, D.R. The muscle satellite cell: a review. *Int Rev Cytol*, v. 87, 225-251, 1984.
- CANTRELL, D.A. Phosphoinositide 3-kinase signaling pathways. *J. Cell Sci.*, v. 114, 1439-1445, 2001.
- CARLSON, C.; BOOTH, F.; GORDON, S. Skeletal muscle myostatin mRNA expression is fiber- type specific and increases during hindlimb unloading. *Am. J. Physiol.*, v. 277, R601-R606, 1999.
- CHAN, T.O. & TSICHILIS, P.N. PDK2: a complex tail in one Akt. *Science's STKE*, v. 66, 1-5, 2001.
- CHO, H.; THORVALDSEN, J. L.; CHU, Q.; FENG, F.; BIRNBAUM, M. J. Akt1/PKBalpha is required for normal growth but dispensable for maintenance or glucose homeostasis in mice. *J. Biol. Chem.*, v. 276, 38349-38352, 2001.
- COFFER, P.J. & WOODGETT, J.R. Molecular cloning and characterization of a novel putative protein-serine kinase related to the cAMP-dependent and protein kinase C families. *Eur. J. Biochem.*, v. 201, 475-481, 1991.
- COULTON, G.R.; MORGAN, J.E.; PARTRIDGE, T.A.; SLOPER, J.C. The mdx mouse skeletal muscle myopathy. I. A histological, morphometric and biochemical investigation. *Neuropathol Appl Neurobiol*, v. 14, 53-70, 1988.
- CROSS, D.A.; ALESSI, D.R.; COHEN, P.; ANDJELKOVICH, M.; HEMMINGS, B.A. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B. *Nature*, v. 378, 785-789, 1995.
- CRYSTAL, R.G. Transfer of genes to humans: early lessons and obstacles to success, *Science*, v. 270, 404-410, 1995.
- DATTA, S.R.; BRUNET, A.; GREENBERG, M.E. Cellular survival: A play in three Akts. *Genes Dev.*, v. 13, 2905-2927, 1999.
- DONIS-KELLER, H.; GREEN, P.; HELMS, C.; CARTINHOOUR, S.; WEIFFENBACH, B.; STEPHENS, K.; KEITH, T.P.; BOWDEN, D.W.; SMITH, D.R.; LANDER, E.S., et al. A genetic linkage map of the human genome, *Cell*, v. 51, 319-337, 1987(P).

- D'ANTONA, G.; LANFRANCONI, F.; PELLEGRINO, A.; BROCCA, L.; ADAMI, R.; ROSSI, R.; MORO, G.; MIOTTI, D.; CANEPARI, M.; BOTTINELLI, R. Skeletal muscle hypertrophy and structure and function of skeletal muscle fibers in male body builders. *The Journal of Physiology*, v. 570, 611-627, 2006.
- ESSER, K.A.; KANDARIAN, S.C. The calcineurin-NFAT pathway and muscle fiber-type gene expression. *Am J Physiol*, v. 279, 915-924, 2000.
- FLANAGAN, M.W.; CORTHESEY, B.; BRAM, R.J.; CRABTREE, G.R. Nuclear association of a T-cell transcription factor blocked by FK-506 and cyclosporin A. *Nature*, v. 352, 803-807, 1991.
- FRANKE, T.F.; YANG, S.I.; CHAN, T.O.; DATTA, K.; KAZLAUSKAS, A.; MORRISON, D.K.; KAPLAN, D.R.; TSICHLIS, P.N. The protein kinase encoded by the Akt proto-oncogene is a target of the PDGF-activated phosphatidylinositol 3-kinase. *Cell*, v. 81, 727-36, 1995.
- FRY, A.C. The role of the resistance exercise intensity on muscle fibre adaptations. *Sports Med.*, v. 34, 663-679, 2004.
- FUJITA, S.; ABE, T.; DRUMMOND, M.J.; CADENAS, J.G.; DREYER H.C.; SATO, Y.; VOLPI, E.; RASMUSSEN, B.B. Blood flow restriction during low-intensity resistance exercise increases S6K1 phosphorylation and muscle protein synthesis. *J. Appl Physiol.*, v. 103, 903-910. 2007.
- GAMBLE, H.J.; FENTON, J., ALLSOPP, G. Electron microscope observations on human fetal striated muscle. *J Ana.*, v. 126, 567-589, 1978.
- GLASS, D.J. Skeletal muscle hypertrophy and atrophy signaling pathways. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, v. 37, 1974-1984, 2005.
- GLASS, D.J. Signaling pathways that mediate skeletal muscle hypertrophy and atrophy. *Nat Cell Biol.*, v. 5, 87-90, 2003.
- GOLDSPINK, G. Gene expression in muscle in response to exercise. *Journal of Muscle Research and Cell Motility*, v. 24, 121-126, 2003.
- GROUND, M.D. Age-associated changes in the response of skeletal muscle cells to exercise and regeneration. *Ann. NY Acad. Sci.*, v. 854, 78-91, 1998.
- GROUND, M.D.; WHITE, J.D.; ROSENTHAL, N.; BOGOYEVITCH, M.A. The role of stem cells in skeletal and cardiac muscle repair. *J Histochem Cytochem.*, v. 50, 589-610, 2002.
- HADDAD, F. & ADAMS, G.R. Inhibition of map/erk kinase prevents IGF-I-induced hypertrophy in rat muscles. *J Appl Physiol*, v. 96, 2003-210, 2004.
- HAWKE, T.J. & GARRY, D.J. Myogenic satellite cells: physiology to molecular biology. *J Appl Physiol*, v. 91, 534-551, 2001.
- HERNANDEZ, J.M.; FEDELE, M.J.; FARELL, P. A. Time course evaluation of protein synthesis and glucose uptake after acute resistance exercise in rats. *J. Appl. Physiol.*, v. 88, 1142-1149, 2000.
- HIGGINSON, J.; WACKERHAGE, H.; WOODS, N.; SCHJERLING, P.; RATKEVICIUS, A.; GRUNNET, N.; QUISTORFF, B. Blockades of mitogen-activated protein kinase and calcineurin both change fibre-type markers in skeletal muscle culture. *Pflugers Arch*, v. 445, 437-443, 2002.
- HILL, J.J.; DAVIES, M.V.; PEARSON, A.A.; WANG, J.H.; HEWICK, R. M.; WOLFMAN, N. M.; QIU, Y. The Myostatin propeptide and the Follistatin-related gene are inhibitory binding proteins of Myostatin in normal serum. *J Biol Chem*, v. 277, 40735-41, 2002.
- HILL, J.J.; QIU, Y.; HEWICK, R.M.; WOLFMAN, N.M. Regulation of Myostatin in vivo by GASP-1: a novel protein with protease inhibitor and follistatin domains. *Mol Endocrinol*, v. 20, 20, 2003.
- JEFFERSON, L.S.; FABIAN, J.R.; KIMBALL, S.R.; Glycogen synthase kinase-3 is the predominant insulin-regulated eukaryotic initiation factor 2B kinase in skeletal muscle. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, v. 31, 191-200, 1999.

- Jl, S.; LOSINSKI, R.L.; CORNELIUS, S.G.; FRANK, G.R.; WILLIS, G. M.; GERRARD, D.E.; DEPREUX, F.F.; SPURLOCK, M.E. Myostatin expression in porcine tissues: tissue specificity and developmental and postnatal regulation. *Am J Physiol* ; v. 275, R1265–R73, 1998.
- JONES, P.F.; JAKUBOWICZ, T.; PITOSI, F.J.; MAURER, F., & HEMMINGS, B.A., Molecular cloning and identification of a serine/threonine protein kinase of the second-messenger subfamily. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, v. 88, 4171-4175, 1991.
- KAMBADUR, R.; SHARMA, M.; SMITH, T.P.; BASS, J.J. Mutations in myostatin (GDF8) in double-muscléd Belgian Blue and Piedmontese cattle. *Genome Res.*, v. 7(9), 910-6, 1997.
- KIM, J.S.; CROSS, J.M.; BAMMAN, M.M. Impact of resistance loading on myostatin expression and cell cycle regulation in young and older men and women. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, v. 288, E1110–E1119, 2005.
- KUBICA, N.; BOLSTER, S.R.; FARRELI, P.A.; KIMBALL, S.R.; JEFFERSON, L.S. Resistance exercise increases muscle protein synthesis and translation of eukaryotic initiation factor 2B epsilon mRNA in a mammalian target of rapamycin-dependent manner. *J. Biol. Chem.*, v. 280, 7570-7580, 2005.
- KUBICA, N.; KIMBALL, S.R.; JEFFERSON, L.S.; FARRELL, P.A. Alterations in the expression of mRNAs and proteins that code for species relevant to eIF2B activity after an acute bout of resistance exercise. *J. Appl. Physiol.* v. 96, 679-687. 2004.
- LANGLEY, B.; THOMAS, M.; BISHOP, A.; SHARMA, M.; GILMOUR, S.; KAMBADUR, R.; Myostatin inhibits myoblast differentiation by downregulating MyoD expression. *J Biol Chem*, v. 277: 49831–40, 2002.
- LAUNIKONIS, B.S.; RIOS, E. Store operates Ca²⁺ entry during intracellular Ca²⁺ release in mammalian skeletal muscle. *J Physiol.*, v. 583(Pt 1), 81-97. 2007.
- LATRES, E.; AMINI, A.R.; AMINI, A.A.; GRIFFITHS, J.; MARTIN, F.J.; WEI, Y.; LIN, H.C; YANCOPOULOS, G.D. & GLASS, D.J. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) inversely regulates atrophy-induced genes via the phosphatidylinositol 3-kinase/ Akt/ mammalian target of rapamycin (PI3K/Akt/mTOR) pathway. *J. Biol. Chem.*, v. 280, 2737-2744, 2005.
- LECKER, S.H.; SOLOMON, V.; MITCH, W.E.; GOLDBERG, A.L. Muscle protein breakdown and the critical role of the ubiquitin-proteasome pathway in normal and disease states. *J Nutr.*, v. 129, 227S-237S, 1999.
- LEE, S. J.; MCPHERRON, A. C.; Regulation of Myostatin activity and muscle growth. *Proc Natl Acad Sci USA* v. 98, 9306–11, 2001.
- LÉGER, B.; VERGANI, L.; SORARU, G.; HESPEL, P.; DRAVE, W.; GOBELET, C.; D'ASCENZIO, ANGELINI C. & RUSSEL, A.P. Human skeletal muscle atrophy in amyotrophic lateral sclerosis reveals a reduction in Akt and an increase in atrogin-1. *FASEB J.*, v. 20, 583-585, 2006a.
- LÉGER, B.; CARTONI, R.; PRAZ, M.; LAMON, S.; DÉRIAZ, O.; CRETTEANAND, A.; GOBELET, C.; ROHMER, P.; KONZELMANN, M.; LUTHI, F.; RUSSELL, A. P.; Akt signalling through GSK-3β, mTOR and FOXO1 is involved in human skeletal muscle hypertrophy and atrophy. *J. Physiol*, v. 576, 923-933, 2006b.
- LOUIS, E.; RAUE, U.; YANG, Y.; JEMIOLO, B.; TRAPPE, S. Time Course of proteolytic, Cytokine, and Myostatin Gene Expression After Acute Exercise in Human Skeletal Muscle. *J Appl Physiol*, artigo in Press, 2007.
- MA, K.; MALLIDIS, C. ; BHASIN, S. ; MAHADIBI, V. ; ARTAZA, Z. ; GONZALES-CADAVID, N. ; ARIAS, J. ; SALEHIAN, B. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy is associated with up-regulation of myostatin gene expression. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, v. 285: E363–E371, 2003.
- MAIER, A.; GAMBK, B.; PETTE, D. Degeneration-regeneration as a mechanism contributing to the fast to slow conversion of chronically stimulated fast-twitch rabbit muscle. *Cell Tissue Res*, v. 244, 635–643, 1986.

- MARTINEAU, L.C. & GARDINEAR, P.F. Insight into skeletal muscle mechanotransduction: MAPK activation is quantitatively related to tension. *Journal Appl Physiology*, v. 91, 963-702, 2001.
- MATSAKAS, A.; BOZZO, C.; CACCIANI, N.; CALIARO, F.; REGGIANI, C.; MASCARELLO, F.; PATRUNO M. Effect of swimming on myostatin expression in white and red gastrocnemius muscle and in cardiac muscle of rats. *Exp Physiol*, v. 91, 983-994, 2006.
- MATSUI, T.; LI, L.; WU, J. C.; COOK, S.A.; NAGOSHI, T.; PICARD, M. H.; LIAO, R.; ROSENZWEING, A. Phenotypic spectrum caused by transgenic overexpression of activated Akt in the heart. *J. Biol. Chem.*, v. 277, 22896-22901, 2002.
- MATZUK, M.M.; LU, N.; VOGEL, H.; SELLHEYER, K.; ROOP, D.R.; BRADLEY, A. Multiple defects and perinatal death in mice deficient in follistatin. *Nature*, v. 374, 360-3, 1995.
- MAURO, A. Satellite cells of skeletal muscle fibres. *J Biophys Biochem Cytol*, v. 9: 493-495, 1961.
- MCPHERRON, A.C.; LAWLER, A.M.; LEE, S.J. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF- β superfamily member. *Nature*, v. 387:83-90, 1997.
- McCORMICK, K.M. & THOMAS D.P. Exercise-induced satellite cell activation in senescent soleus muscle. *J Appl Physiol*, v. 72, 888-893, 1992.
- MURAMATSU, T.; GIRI, P.R.; HIGUCHI, S.; KINCAID, R.L. Molecular cloning of acalmodulin-dependent phosphatase from murine testis: identification of a developmentally expressed nonneural isoenzyme. *Proc Natl Acad Sci USA*, v. 89, 529-533, 1992.
- NADER, G.A. Molecular determinants of skeletal muscle mass: getting the "AKT" together. *Int J Biochem Cell Biol*, v. 37(10), 1985-96, 2005.
- NADER, G.A. & ESSER, K.A. Intracellular signaling specificity in skeletal muscle in response to different modes of exercise. *J. Appl. Physiol*, v. 90, 1936-1942. 2001.
- PARKINGTON, J.D.; LeBRASSEUR, D.K.; SIEBERT, A.P.; FIELDING, R.A. Contraction-mediated mTOR, p75S6k, and ERK1/2 phosphorylation in aged skeletal muscle. *J. Appl. Physiol*. v. 97, 243-248, 2004.
- PETERS, D.; BARASH, I.A.; BURDI, M.; YUAN, P.S.; MATHEW, L.; FRIDEN, J.; LIEBERL Asynchronous functional, cellular and transcriptional changes after a bout of eccentric exercise in the rat. *J Physiol* v. 553, 947-957, 2003.
- RASMUSSEM, B.B. & PHILLIPS, S.M. Contractile and nutritional regulation of human muscle growth. *Exerc. Sport Sci Rev*, v. 31, 127-131, 2003.
- RENNIE, M.J.; WACKERHAGE, H.; SPANGENBURG, E.E.; BOOTH, F.W. Control of the size of the human muscle mass. *Annu. Rev. Physiol.*, v. 66, 799-828, 2004.
- ROMMEL, C.; BODINE, S.C.; CLARKE, B.A.; ROSSMAN, R.; NUNEZ, L.; STITT, T.N.; YANCOPLUS, C.G.; GLASS, DJ., Mediation of IGF-I-induced skeletal myotube hypertrophy by PI(3)K/Akt/mTOR and PI(3)K/Akt/GSK3 pathways. *Nat Cell Biol*, v. 3, 1009-1013, 2001.
- RUSNAK, F.; MERTZ, P. Calcineurin: Form and Function. *Physiological Reviews*, v. 80, n. 4, 2000.
- ROTH, S.M.; MARTEL, G.F.; FERELL, R.E.; METTER, E.J.; HURLEY, B.F.; ROGERS, M.A. Myostatin gene expression is reduced in humans with heavy-resistance strength training: a brief communication. *Exp Biol Med*, v. 228, 706-709, 2003.
- SAKAMOTO, K.; ARNOLDS, D.E.; EKBERG, A.; THORELL, GOODYEAR, L.J. Exercise regulates Akt and glycogen synthase kinase-3 activities in human skeletal muscle. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* v. 319, 419-425, 2004.
- SANDRI, M.; SANDRI, C.; GILBERT, A.; SKURK, C.; CALABRIA, E.; PICARD, A.; WALSN K.; SCHIAFFINO, S.; LECKER, S.H. & GOLDBERG, A.L. FOXO transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy. *Cell*, v. 117, 399-412, 2004.

- SANTOS, P.J.M. Fisiologia do Músculo Esquelético. Faculdade de Educação Física da Universidade do Porto. v. 1, 1-32, 2004.
- SCALE, P. & RUDNICKI, M.A. A new look at the origin, function, and stem-cell status of muscle satellite cells. *Dev Biol.* v. 218, 115-124, 2000.
- SCHMALBRUCH, H. & LEWIS, D.M. Dynamics of nuclei of muscle fibers and connective tissue cells in normal and denervated rat muscles. *Muscle Nerve*, v. 23, 617–626, 2000.
- SCHULZ, R.A. & YUTZEI, K.E. Calcineurin signaling and NFAT activation in cardiovascular and skeletal muscle development. *Developmental Biology*, v. 266, 1-16, 2004.
- SERRANO, A.L.; MURGIA, M.; PALLAFACCHINA, G.; CALABRIA, E.; CONIGLIO, P.; LOMO, T.; SCHIAFFINO, S. Calcineurin controls nerve activity-dependent specification of slow skeletal muscle fibers but not muscle growth, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, v. 98, 13108–13113, 2001.
- SHARMA, M.; KAMBADUR, R.; MATTHEWS, K.G.; SOMERS, W.G.; DEVLIN, G.P.; CONAGLE, J.V.; FOWKE, P.J.; BASS, J.J. Myostatin, a transforming growth factor-beta superfamily member, is expressed in heart muscle and is upregulated in cardiomyocytes after infarct. *J Cell Physiol*, v. 180, 1–9, 1999.
- SHI, Y. & MASSAGUE, J.; Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell*, v. 113, 685–700, 2003.
- SWOAP, S.J.; HUNTER, R.B.; STEVENSON, E. J.; FELTON, H.M.; KANSARA, N.V.; LANG, STEWART, C.E. & RITTWEGGER, J. Adaptive processes in skeletal muscle: molecular regulators and genetic influences. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, v. 6, 73-86, 2006.
- STITT, T.N.; DRUJAN, D.; CLARKE, B.A.; PANARO, F.; TIMOFEYVA, Y.; KLINE, W.O.; GONZALES, M.; YANCOPOULUS, C.G. & GLASS, D.J. The IGF-1/PI3K/Akt pathway prevents expression of muscle atrophy-induced ubiquitin ligases by inhibiting FOXO transcription factors. *Mol Cell*, v. 14, 395-403, 2004.
- STUPKA, N.; PLANT, D.R.; SCHERTZER, J.D.; EMERSON, T.M.; BASSEL-DUBY, R.; OLSON, E.N.; LYNCH, G.S. Activated calcineurin ameliorates contraction-induced injury to skeletal muscles of mdx dystrophic mice. *J Physiol*, v. 575(Pt 2), 645-56, 2006.
- TAKAHASHI, M.; MIYAMURA, H.; EGUCHI, S. and HOMMA, S. The effect of bupivacaine hydrochloride on skeletal muscle fiber type transformation by low frequency electrical stimulation. *Neurosci Lett*, v. 155, 191–194, 1993.
- TISDALE, M.J. The ubiquitin-proteasome pathway as a therapeutic target for muscle wasting. *J Support Oncol*, v. 3, 209-217, 2005.
- THOMAS, M.; LANGLEY, B.; BERRY, C.; SHARMA, M.; KIRK, S.; BASS, J.; KAMBADUR, R. Myostatin, a negative regulator of muscle growth, functions by inhibiting myoblast proliferation. *J Biol Chem*, v. 275, 40235–43, 2000.
- VAN, DER HEIDE, L.P.; HOEKMAN, M.F. & SMIDT, M.P. The ins and outs of FOXO shuttling: mechanisms of FOXO translocation and transcriptional regulation. *Biochem. J.*, v. 380, 297-309. 2004.
- ZHAO, X.; YOSHIDA, M.; ROTTO, L.; TAKESHIMA, H.; WEISLEDER, N.; HIRATA, Y.; NOSEK, T.M.; MA, J.; BROTTTO, M. Enhanced resistance to fatigue and altered calcium handling properties of sarcalumen in knockout mice. *Physiol Genomics*, v. 23, 72-78, 2005.
- WANG, X. & PROUD, C.G. The mTOR pathway in the control of protein synthesis. *Physiology*, v. 21, 362-369, 2006.
- WALSH, F.S.; CELESTE, A.J. Myostatin: a modulator of skeletal-muscle stem cells. *Biochem Soc Trans*, (Pt 6), v. 1513-7, 2005.
- WILLIAMSON, D.; GALLAGHER, P.; HARBER, M.; HOLLON; TRAPE, S. Mitogen- activated protein kinase (MAPK) pathway activation: effects of age and acute exercise on human skeletal muscle. *Journal Physiological Society*, v. 547.3, 977-987, 2003.
- WILLOUGHBY, D.S. Effects of heavy resistance training on myostatin mrna and protein expression. *Med Sci Sports Exerc*, v. 36, 574–582, 2004.

WOLFMAN, N.M.; MCPHERRON, A.C.; PAPPANO, W.N.; DAVIES, M.V.; SONG, K.; TOMKINSON, K.N.; WRIGHT, J.F.; ZHAO, L.; SOBALD, S.M.; GEENSPAN, D.S.; LEE, S.J. Activation of latent Myostatin by the BMP-1/tolloid family of metalloproteinases. *Proc Natl Acad Sci*, v. 100,15842–6, 2003.

AGRADECIMENTOS

Edilamar M Oliveira é financiada pelo projeto de pesquisa FAPESP (04/11624-6).

Contatos

Universidade de São Paulo

Fone: (011) 3091-3136

Endereço: Av. Prof. Mello Moraes, 65. Butantã - São Paulo - SP. CEP 05508-900

E-mail: edilamar@usp.br

Tramitação

Recebido em: 01/12/07

Aceito em: 13/03/08