

**JULIANO MACHADO**

**MECANISMOS BIOQUÍMICOS E MOLECULARES ENVOLVIDOS NOS EFEITOS  
DO TREINAMENTO CONCORRENTE DE FORÇA E ENDURANCE SOBRE A  
MASSA MUSCULAR ESQUELÉTICA**

Monografia apresentada como requisito parcial para a conclusão do Curso Pós Graduação Lato Sensu em Fisiologia do Exercício, do Departamento de Educação Física, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná. Orientador: Ms. Gleisson Allisson Pereira de Brito.

**CURITIBA  
2008**

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	iv
<b>RESUMO</b> .....	v
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	6
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	7
2.1. MECANISMOS BIOQUÍMICOS E MOLECULARES QUE LEVAM A SÍNTESE PROTEÍCA INDUZIDA PELO EXERCÍCIO RESISTIDO .....	8
2.1.1. Proteína Quinase-1 Dependente de Fosfoinosítideo-3 (PDK1) .....	10
2.1.2. Proteína Quinase B/Akt .....	10
2.1.3. Regulação do mammalian Target of Rapamycin (mTOR) .....	12
2.2. MECANISMOS BIOQUÍMICOS E MOLECULARES QUE AUMENTAM A CAPACIDADE AERÓBICA NO TREINAMENTO DE ENDURANCE .....	14
2.2.1. Biogênese Mitocondrial .....	16
2.3. EFEITOS DO TREINAMENTO CONCORRENTE DE FORÇA E ENDURANCE SOBRE A MASSA MUSCULAR ESQUELÉTICA .....	18
2.3.1. Treinamento Concorrente e Fator de Alongação Eucariótico 2 (eEF2) .....	18
2.3.2. Treinamento Concorrente e os Fatores de Transcrição FoxO .....	20
2.3.3. Treinamento Concorrente Ativação da AMPK .....	22
<b>3. CONCLUSÃO</b> .....	24
<b>4. REFERÊNCIAS</b> .....	25

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Vias de sinalização da hipertrofia e atrofia que pode ser mediada pelo treinamento resistido. ....	14
Figura 2 – Biogênese mitocondrial induzido pelo exercício de endurance. ....	17
Figura 3: Suposta regulação divergente do eEF2 pelo exercício de endurance e resistido. ....	19
Figura 4. Mecanismos proposto para os efeitos do treinamento concorrente de força e endurance sobre a ativação transcricional mediada pela FoxO1.....	21
Figura 5 – Suposta vias adaptativas em resposta a um estímulo concorrente de força e de endurance assim como isoladamente .....	23

## RESUMO

A musculatura esquelética é um tecido altamente plástico, capaz de alterar o tipo e a quantidade de proteína celular em resposta ao exercício. Este processo de adaptação induzido pelo exercício na musculatura esquelética envolve múltiplas vias de sinalização que, de maneira geral, irão estimular a transcrição de genes alvo que serão traduzidos em proteínas específicas, as quais exercerão funções específicas relacionadas com a demanda solicitada. Por exemplo, a realização de treinamento de força leva a aumento na massa muscular e força, enquanto a realização de treinamento de endurance leva a aumento na capacidade aeróbica e biogênese mitocondrial da musculatura treinada. Contudo, a realização de ambas as modalidades de treinamento simultaneamente exerce interferência antagônica nas adaptações específicas de cada uma. Pouco se sabe sobre os mecanismos bioquímicos e moleculares envolvidos nos efeitos treinamento concorrente de força e endurance sobre a massa muscular, diante disto, este estudo irá revisar mecanismos chave envolvidos nestas repostas. Um maior conhecimento sobre estes mecanismos não tem sua importância restringida aos cientistas do esporte e do exercício, mas pode também prover alvos terapêuticos para o tratamento de doenças musculares esqueléticas agudas e crônicas.

**Palavras-chave:** exercício resistido, exercício de endurance, treinamento concorrente, adaptações bioquímicas e moleculares.

## 1. INTRODUÇÃO

A musculatura esquelética é capaz de se remodelar em resposta aos diferentes tipos de demandas físicas. Estes ajustes as demandas mecânicas e metabólicas produzem importantes modificações na expressão de genes que podem levar ao ganho (hipertrofia) ou perda (atrofia) de massa muscular. O treinamento de endurance produz um pequeno efeito sobre a hipertrofia muscular em comparação ao treinamento resistido. Análises histoquímicas claramente mostraram aumentos de 10 a 30% na área de secção transversa da fibra muscular depois de 10 a 12 semanas de treinamento resistido em sujeitos sedentários (STARON, LEONARDI, KARAPONDO, e colaboradores, 1991), e estes aumentos podem alcançar 80% em atletas altamente treinados como os levantadores de peso olímpicos (KADI, BONNERUD, ERIKSSON, e colaboradores, 2000).

Ao contrário do que é visto com o treinamento resistido, o treinamento com múltiplas repetições de movimento e baixa sobrecarga, conhecido como treinamento de endurance, apresenta a capacidade de alterar o fenótipo das fibras musculares para um padrão mais resistente a fadiga (PETTE, 2002). Esta especialização celular permite um maior recrutamento de fibras musculares resistentes à fadiga (FLÜCK, 2006). Em adição, a manutenção tanto da massa muscular assim como da capacidade oxidativa, tem impacto fundamental para a saúde e qualidade de vida de um indivíduo, e conseqüentemente, na longevidade do mesmo.

Deste modo, percebe-se que treinamento de força e treinamento de endurance produz respostas diferentes sobre a musculatura esquelética envolvida. É bem estabelecido que o treinamento concorrente de força e endurance inibem o desenvolvimento da força, e reduz a hipertrofia muscular esquelética na musculatura treinada quando comparado ao treinamento de força sozinho (LEVERITT, ABERNETHY, BARRY, e colaboradores, 1999, GLOWACKI, MARTIN, MAURER, e colaboradores, 2004), porém, os mecanismos responsáveis por estas respostas são poucos conhecidos. Com os avanços das técnicas de biologia celular e molecular é possível obter maiores informações sobre os mecanismos envolvidos nestas respostas. Deste modo, este estudo tem como objetivo revisar os recentes achados sobre os mecanismos bioquímicos e moleculares que controlam a massa muscular esquelética em resposta ao treinamento concorrente de força e endurance.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

A especificidade do princípio do treinamento denota que a natureza das adaptações teciduais ao treinamento é dependente do tipo específico do treinamento praticado. Combinar dois tipos de treinamento, como de força e endurance, pode interferir na resposta induzida por cada tipo de treinamento isoladamente. Isto ocorre porque as adaptações ao treinamento de força e endurance são geralmente diferentes e muitas vezes opostos um ao outro (LEVERITT, ABERNETHY, BARRY, e colaboradores, 1999).

Além do princípio da especificidade, o princípio da sobrecarga também exerce efeito chave sobre os ganhos em massa muscular (BAAR, 2006). Exercícios com elevada sobrecarga, de curta duração e alta intensidade produzem hipertrofia muscular (BOOTH & THOMASON, 1991), e evidências indicam que para o crescimento muscular, a duração deve ser mantida por até um minuto de exercício e a tensão (sobrecarga ou intensidade) deve ser máxima, contudo, o suficiente para permitir completar esta duração de contração muscular (BAAR, 2006). O resultado deste tipo de treinamento resistido de alta intensidade inclui aumentos na massa muscular (BAAR & ESSER, 1999), área de secção transversa da fibra muscular (TESCH & KARLSSON, 1985), conteúdo protéico (WONG & BOOTH, 1988), conteúdo de RNA (WONG & BOOTH, 1988), e da capacidade de gerar força (JONES & RUTHERFORD, 1987). Além destes efeitos, o treinamento de força aumenta a atividade das enzimas chaves da via ATP-CP e glicolítica (COSTILL, COYLE, FINK, 1979; GRAVELLE & BLESSING, 2000).

O treinamento de endurance altera o padrão fenotípico da musculatura esquelética treinada, o qual é caracterizado por uma aumentada massa mitocondrial (HOLLOSZY, 1967), atividade de enzimas oxidativas (HOLLOSZY, OSCAI, DON, e colaboradores, 1970), decréscimo na atividade de enzimas glicolíticas (PETTE, 2002) e decréscimo na área de secção transversa das fibras de contração rápida (STARON, HIKIDA, HAGERMAN, e colaboradores, 1984). Além de aumentar a densidade mitocondrial, esta modalidade de treinamento também aumenta a quantidade capilar, o conteúdo de mioglobina intramuscular, o conteúdo e atividade das enzimas do ciclo do ácido tricarboxílico e da cadeia de transporte de elétrons, além da capacidade aeróbica máxima (PETTE, 2002; FLÜCK, 2006). Além do mais,

os decréscimos no tamanho das fibras musculares da musculatura envolvida nesta modalidade de treinamento pode ter impacto negativo sobre a performance de força e potência (KRAEMER, PATTON, GORDON, e colaboradores, 1995; SALE, MACDOUGALL, JACOBS, e colaboradores, 1990

O treinamento concorrente de força e endurance por sua vez, além de atenuar os ganhos em força e potência quando comparado ao treinamento de força sozinho (LEVERITT, ABERNETHY, BARRY, e colaboradores, 1999), também interfere nos ganhos de massa muscular (BAAR, 2006). Assumindo que as proteínas miofibrilares representem aproximadamente 85% do volume total da fibra muscular (HOPPELER, 1986), qualquer situação que altere o equilíbrio entre a síntese e a degradação protéica pode contribuir tanto para a hipertrofia como pode atenuar os aumentos na massa muscular. Estes efeitos podem resultar em diminuída capacidade geradora de força e potência, principalmente quando se leva em consideração algum tipo de atividade desportiva. Contudo, o treinamento da maioria das atividades desportivas é composto por ambas as modalidades de exercício, envolvendo elevada força e potência e curta duração juntamente com baixa força e potência e longa duração (NADER, 2006).

## 2.1. MECANISMOS BIOQUÍMICOS E MOLECULARES QUE LEVAM A SÍNTESE PROTÉICA INDUZIDA PELO EXERCÍCIO RESISTIDO

Uma resposta aguda primária ao exercício resistido é a aumentada taxa de síntese protéica. Em humanos, um único período de exercício resistido aumenta a taxa de síntese protéica por até 50% em 4 horas pós-exercício e até 115% em 24 horas pós-exercício antes de retornar aos níveis basais em 36 horas pós-exercício (MACDOUGALL, GIBALA, MACDONALD, e colaboradores, 1995). Este aumento na síntese protéica ocorre sem mudança no conteúdo de RNA, sugerindo que as mudanças na síntese protéica depois de um exercício resistido são decorrentes de um aumento na quantidade de proteína sintetizada por molécula de RNA (HAMOSCH, LESCH, BARON, 1967).

De modo interessante, a rapamicina, uma droga antibiótica que especificamente inibe o proteína mTOR (mammalian target of rapamycin) quando encontra-se ligada ao raptor, bloqueia os efeitos estimulados pelo exercício resistido

na síntese protéica, embora tenha poucos efeitos sobre a síntese basal de proteína (KUBICA, BOLSTER, FARRELL, e colaboradores, 2005). Isto sugere que a síntese protéica estimulada pelo exercício resistido e basal são controladas por diferentes mecanismos, e o mTOR é essencial para a hipertrofia muscular esquelética induzido pelo exercício resistido.

A taxa de síntese protéica é regulada primeiramente na fase de iniciação traducional por muitas proteínas, que são controladas por modificação pós-traducional (BOLSTER, JEFFERSON & KIMBALL, 2004). Três proteínas chaves que são expressas em todos os tipos de células, o fator de iniciação eucariótico 2 (eIF2), a proteína de ligação do fator de iniciação eucariótico 4 (4E-BP) e a proteína quinase 70-kDa S6 (S6K1), parecem estar envolvidas no controle da síntese protéica (MENDEZ, KOLLMORGEN, WHITE, e colaboradores, 1997). A atividade destas três proteínas é dependente do mTOR e/ou da PDK1 (proteína quinase dependente de fosfatidilinositol) as quais são moduladas pelo exercício (BAAR, 2006).

O exercício resistido induz um aumento transitório na fosforilação do mTOR (Parkington e colaboradores, 2003), PKB/Akt (Nader e Esser, 2001), 4E-BP (Bolster e colaboradores, 2003) e S6K1 (Baar e Esser, 1999), tanto quanto como na atividade do eIF2 (Kubica e colaboradores, 2005; Atherton e colaboradores, 2005), no entanto, a estimulação elétrica de baixa frequência para mimetizar o treinamento de endurance não tem efeito sobre a fosforilação do mTOR (ATHERTON, BABRAJ, SMITH, e colaboradores, 2005). A partir destas observações, vamos discutir separadamente os mecanismos de ativação e as vias de sinalização das proteínas PDK1, Akt, mTOR, 4E-BP e S6K1 (p70 S6K), para melhor entender as respostas específicas desta modalidade de treinamento.

### 2.1.1. Proteína Quinase-1 Dependente de Fosfoinosítido-3 (PDK1)

A proteína quinase-1 dependente do fosfoinosítido-3 (PDK1), mencionada também como PDK1, em humanos é codificada pelo gene PDK1.

A PDK1 fosforila e ativa um grupo de proteínas quinases que pertencem à família AGC (MORA, DAVIES, BERTRAND, e colaboradores, 2004). Esta família inclui as isoformas das proteínas Akt (BRAZIL & HEMMINGS, 2001), a S6K (p70 ribossomal S6 kinase) (MORA, DAVIES, BERTRAND, e colaboradores, 2004), a PKC (proteína quinase C) (NEWTON, 2003) e a RSK (p90 ribossomal S6 kinase) (FRODIN & GAMMELTOFT, 1999).

De todas as enzimas citadas anteriormente, vamos nos ater principalmente nas respostas induzidas pela Akt, mas de maneira geral, quando ativadas, estas enzimas mediam diversas respostas exercidas tanto pela insulina como pelos fatores de crescimento.

Assim, a fosforilação da Akt pela PDK1 é dependente da prévia ativação da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) e produção de um segundo mensageiro, o fosfatidilinositol 3, 4, 5-trifosfato (PtdIns(3, 4, 5)P<sub>3</sub>). Este se liga ao domínio de homologia da pleckstrina (PH) da Akt e induz uma mudança na sua conformação que permite a sua fosforilação pela PDK1 (ALESSI, D.R.; DEAK, M.; CASAMAYOR, e colaboradores 1997; STOKOE, STEPHENS, COPELAND, e colaboradores, 1997; MILBURN, DEAK, KELLY, e colaboradores, 2003). Assim, quando é ativada, a Akt regula uma série de respostas fisiológicas que serão detalhadas nos próximos itens.

### 2.1.2. Proteína Quinase B/Akt

Existem três isoformas da família da proteína serina/treonina quinase, duas dos quais (Akt 1 e Akt 2) são expressas na musculatura esquelética (TANIGUCHI, EMANUELLI & KAHN, 2006). Além do mais, as diferentes isoformas da Akt parecem ter distintas funções, sendo que a Akt 1 está associada com a hipertrofia muscular enquanto a Akt 2 está implicada na sinalização do transporte de glicose (NADER, 2005). Seguindo a translocação para a membrana celular, Akt é fosforilada pela

PDK1 no resíduo de treonina 308, mas necessita de uma fosforilação em serina 473 para a total ativação (SARBASSOV, GUERTIN, ALI, e colaboradores 2005).

Existem muitos alvos moleculares da Akt, os quais apresentam inúmeras funções, dentre eles: (a) os que estão envolvidos na síntese protéica como o mTOR, TSC2 (tuberous sclerosis complex 2), GSK 3 (glycogen synthase kinase 3); (b) os que estão envolvidos na atrofia como a FoxO1 (forkhead box O1); e (c) os que estão envolvidos no transporte de glicose como a AS160 (Akt substrate of 160 kDa) (COFFEY & HAWLEY, 2007)

Existe forte evidencia que mostra que a via da Akt-mTOR medeia a hipertrofia na musculatura esquelética via ativação da iniciação da tradução e aumentado conteúdo de proteína ribossomal (ROMMEL, BODINE, CLARKE, e colaboradores, 2001). Além do mais, a Akt também regula a atividade da proteína quinase ativada pelo AMP (AMPK) e a direta fosforilação do TSC2 e GSK3 $\beta$ , e isto pode suprimir o papel inibidor destas duas últimas proteínas como inibidoras da síntese protéica (ROMMEL, BODINE, CLARKE, e colaboradores, 2001; CAI, TEE, SHORT, e colaboradores, 2006).

A AMPK fosforila TSC2, o qual subsequentemente inibe as ações hipertróficas do mTOR, enquanto a GSK3 $\beta$  previne a ativação do fator de iniciação eucariótico 2B (eIF2B) (HAHN-WINDGASSEN, NOGUEIRA, CHEN, e colaboradores, 2005; TEE, FINGAR, MANNING, e colaboradores, 2002). Juntamente com estes efeitos, a Akt tem mostrado fosforilar a FoxO, o qual seqüestra esta proteína do núcleo para o citosol, prevenindo a transcrição de genes da atrofia responsáveis pela degradação de proteínas contráteis (COFFEY & HAWLEY, 2007; STITT, DRUJAN, CLARKE, e colaboradores, 2004).

Tem-se mostrado em roedores que a fosforilação da Akt alcança um pico 5-15 minutos após um período de treinamento com exercício resistido (BOLSTER, KUBICA, CROZIER, e colaboradores, 2003) e 60 minutos após uma sessão aguda de treinamento resistido em humanos (DREYER, FUJITA, CADENAS, e colaboradores, 2006). Estas respostas observadas na fosforilação da Akt que acompanha o treinamento resistido podem explicar os efeitos hipertróficos desta modalidade de treinamento quando comparado ao treinamento de endurance.

No entanto, um trabalho de endurance de intensidade tanto moderada (aproximadamente 70% do VO<sub>2</sub>máx) como de altíssima intensidade

(aproximadamente 125% do  $VO_2$ máx) também aumenta a fosforilação da Akt em humanos (WILSON, HARGREAVES, HOWLETT, 2006; SAKAMOT, ARNOLDS, EKBERG, 2004; THORELL, HISHMAN, NYGREN, 1999). Assim, pode-se observar que ambas as modalidades de treinamento (força e endurance) aumentam a fosforilação da Akt, porém, somente o treinamento de força é capaz de aumentar as respostas hipertróficas, mostrando que outros mecanismos são responsáveis pelas ações anabólicas observadas nesta modalidade de exercício além da fosforilação da Akt.

Possivelmente o fator determinante seja a combinação de volume e intensidade ou o estado energético da célula. Sabe-se a AMPK é uma proteína que é ativada quando a razão intracelular de AMP/ATP sobe ou quando a concentração intracelular de glicogênio diminui, e por sua vez, ativa a TSC2. A TSC2 no seu estado ativado inibe a atividade da mTOR. Tem-se mostrado também que a Akt inativa a TSC2 tanto por meio da manutenção das concentrações de ATP intracelular como pela inativação da AMPK. Neste sentido, como o exercício de endurance tem uma característica de depletar uma maior quantidade de substrato energético intracelular quando comparado ao exercício resistido, possivelmente o exercício de resistido irá induzir uma maior resposta anabólica.

### 2.1.3. Regulação do mammalian Target of Rapamycin (mTOR)

O mTOR é uma proteína relacionada com as quinases lipídicas que apresenta atividade serina/treonina quinase *in vitro* (DENNIS, JAESCHKE, SAITOH, e colaboradores, 2001), comum às outras proteínas da família das proteínas quinases relacionadas com a fosfatidilinositol-3-quinase (PIKKs) (WANG & PROUD, 2006). Nas células dos mamíferos o mTOR forma no mínimo dois complexos, o complexo 1 e 2 do mTOR (mTORC1 e mTORC2 respectivamente), nos quais distinguem um do outro através da composição das subunidades protéicas presentes (KIMBALL, 2006). Em adição ao mTOR, o mTORC1 contém também a proteína regulatória associada (raptor – regulatory associated protein of mTOR) do mTOR enquanto o mTORC2 contém a companheira insensível à rapamicina do mTOR (rictor – rapamycin-insensitive companion of mTOR) (SARBASSOV, ALI, KIM, e colaboradores, 2004). O complexo mTOR-raptor é um regulador positivo do

crescimento celular enquanto o mTOR-riCTOR parece ter um papel na ativação da Akt e regulação do citoesqueleto de actina, e ambos os complexos se ligam a proteína como a subunidade  $\beta$  da proteína G (G $\beta$ L) (COFFEY & HAWLEY, 2007).

Em adição a Akt, um outro regulador acima do mTOR-raptor inclui a proteína Rheb (Ras homologue enriched in brain G protein) (MANNING & CANTLEY, 2003). A Rheb é regulada pelo complexo TSC 1/2, que por sua vez regula a sinalização do mTOR e das proteínas abaixo do mTOR (96, 110). Estas proteínas incluem a p70 S6K, a 4E-BP1 e a eIF4B, nos quais ligam o mTOR com a tradução de um mRNA, aumentada síntese protéica e tamanho celular (120-122).

Poucos estudos investigaram a ativação do mTOR na musculatura esquelética humana *in vivo*, contudo, existem estudos mostrando um aumento na fosforilação do mTOR logo após um período agudo de exercício resistido assim como durante um período de treinamento de oito semanas (DREYER, FUJITA, CADENAS, e colaboradores, 2006; LÉGER, CARTONI, PRAZ, e colaboradores, 2006; DREYER, DRUMMOND, PENNING, e colaboradores, 2008), demonstrando os efeitos anabólicos do mTOR também sobre a massa muscular esquelética humana.

Outra característica importante da hipertrofia muscular seguindo o treinamento resistido além da aumentada fosforilação da Akt e mTOR, é também a aumentada fosforilação da GSK-3 $\beta$  em paralelo com o decréscimo no conteúdo do protéico nuclear da Foxo 1 (LÉGER, CARTONI, PRAZ, e colaboradores, 2006). Estes efeitos crônicos sobre estas proteínas de sinalização demonstram a nível molecular os mecanismos pelo qual o treinamento resistido induz uma maior resposta hipertrófica em um músculo cronicamente treinado.

O treinamento resistido além de aumentar a capacidade traducional, também é eficaz em aumentar o mRNA para muitos marcadores anabólicos e miogênicos tais como o IGF-1 e a miogenina, entre outros (ADAMS, HADDAD, BODELL, e colaboradores, 2007). Diante de todas as citações descritas anteriormente, a figura 1 demonstra as proteínas moleculares envolvidas nas vias de sinalização da hipertrofia muscular como da atrofia, nos quais são moduladas pelo treinamento resistido.

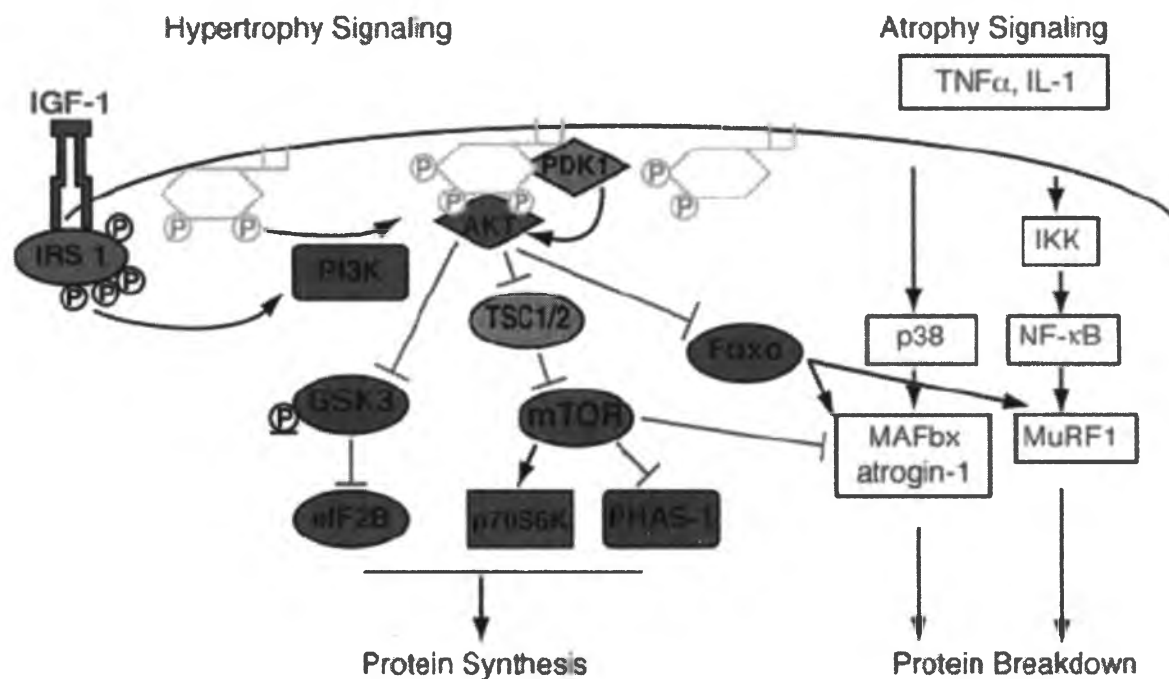


Figura 1: Vias de sinalização da hipertrofia e atrofia que pode ser mediada pelo treinamento resistido. Fonte: Glass, 2005.

## 2.2. MECANISMOS BIOQUÍMICOS E MOLECULARES QUE AUMENTAM A CAPACIDADE AERÓBICA NO TREINAMENTO DE ENDURANCE

Como discutido anteriormente, é bastante aceito que o mTOR modula as respostas que levam a uma aumentada síntese protéica e crescimento celular, e que o treinamento resistido apresenta uma capacidade nata em ativar esta proteína, efeito que justifica a nível molecular os meios pelo qual o treinamento resistido aumenta a massa muscular esquelética. Contudo, o exercício de endurance não parece ser capaz de aumentar a expressão e ativação do mTOR (ATHERTON, BABRAJ, SMITH, e colaboradores, 2005).

O treinamento de endurance por sua vez, altera o padrão fenotípico da musculatura esquelética treinada, o qual é caracterizado por uma aumentada massa mitocondrial (HOLLOSZY, 1967), atividade de enzimas oxidativas (HOLLOSZY, OSCAI, DON, e colaboradores, 1970), decréscimo na atividade de enzimas glicolíticas (PETTE, 2002) e decréscimo na área de secção transversa das fibras de contração rápida (STARON, HIKIDA, HAGERMAN, e colaboradores, 1984). Além de

aumentar a densidade mitocondrial, esta modalidade também aumenta a quantidade capilar, o conteúdo de mioglobina intramuscular, o conteúdo e atividade das enzimas do ciclo do ácido tricarboxílico e da cadeia de transporte de elétrons, além da capacidade aeróbica máxima (PETTE, 2002; FLÜCK, 2006). Além do mais, os decréscimos no tamanho das fibras musculares da musculatura envolvida nesta modalidade de treinamento pode ter impacto negativo sobre a performance de força e potência (KRAEMER, PATTON, GORDON, e colaboradores, 1995; SALE, MACDOUGALL, JACOBS, e colaboradores, 1990).

Durante a realização aguda de um exercício de endurance de longa duração, existe um progressivo aumento na razão AMP:ATP e nas concentrações de cálcio livre intracelular (HOLLOSZY, 2005). Ambas são sinais para a adaptação muscular esquelética. O aumento na razão AMP:ATP aumenta a quantidade de AMP ligado à AMPK (HARDIE & SAKAMOTO, 2006). Isto causa uma mudança conformacional na AMPK, tornando-a um melhor substrato para a sua quinase constitutivamente ativa, LKB1, resultando num aumento na atividade da AMPK depois do exercício de endurance (WINDER, HARDIE, 1996). O aumento na concentração de cálcio livre intracelular ativa inúmeras moléculas de sinalização sensíveis ao cálcio, dentre elas a proteína quinase ativada pela calmodulina e pelo cálcio (CamK) (FLÜCK, WAXHAM, HAMILTON, e colaboradores, 2000).

A AMPK e a CamK no estado ativo, podem fosforilar as histonas deacetilases e permitir que o fator ativador de miócitos 2 (MEF2) se ligue ao promotor da PGC-1 $\alpha$  (CZUBRYT, MCANALLY, FISHMAN, e colaboradores, 2003). A PGC-1 $\alpha$  co-regula a expressão de genes respiratórios, do fator A de transcrição mitocondrial, do transportador de glicose 4 (GLUT4) (MICHAEL, WU, CHEATHAM, e colaboradores, 2001), das enzimas de oxidação de ácidos graxos (CZUBRYT, MCANALLY, FISHMAN, e colaboradores, 2003) e possivelmente da cadeia pesada de miosina lenta (BAAR, 2004; LIN, WU, TARR, e colaboradores, 2002). Todas estas respostas culminam numa adaptação crítica na musculatura esquelética induzida pelo treinamento, a biogênese mitocondrial. Para melhor entender as respostas fisiológicas desta modalidade de treinamento, vamos revisar cada um destes fatores de transcrição isoladamente.

### 2.2.1. Biogênese Mitocondrial

A expansão do retículo mitocondrial na musculatura esquelética é um processo complexo altamente regulado que necessita da expressão coordenada de um grande número de genes (IRRCHEER, ADHIHETTY, JOSEPH, e colaboradores, 2003; GOFFART, WIESNER, 2003). A biogênese mitocondrial requer a co-expressão tanto de genomas nuclear como mitocondrial para a união e expansão do retículo mitocondrial, e 95% dos genes necessários para a biogênese mitocondrial são codificados no núcleo (GOFFART, WIESNER, 2003).

A expressão de genes que promovem a biogênese mitocondrial é predominantemente pelo princípio global de regulação gênica, ou seja, iniciação transcricional e interação no promotor do gene (GOFFART, WIESNER, 2003). Portanto, os fatores de transcrição e os co-fatores transcricionais são fundamentais para a realização deste processo.

Numerosos fatores de transcrição têm estado implicados na regulação da expressão de genes envolvidos na biogênese mitocondrial (ADHIHETTY, IRRCHEER, JOSEPH, 2003). Estes fatores incluem o gene-1 de resposta ao crescimento inicial (Egr-1) e o fator respiratório nuclear -1 e -2 (NRF-1/2) (HOOD, IRRCHEER, LJUBICIC, e colaboradores, 2006). O primeiro está associado com a promoção da transcrição da proteína de transporte de elétrons, o citocromo C oxidase (COX) (FREYSSINET, IRRCHEER, CONNOR, e colaboradores, 2004), enquanto, o NRF-1 e o NRF-2 estão implicados no controle transcricional de múltiplos genes mitocondriais, incluindo o fator A de transcrição mitocondrial (Tfam) e dos recentemente identificados fatores de especificidade mitocondrial (GLEYZER, VERCAUTEREN, SCARPULLA, 2005; SCARPULLA, 2002). Um ponto importante é o fato de os fatores de transcrição Egr-1 e o NRF aumentarem em resposta a atividade contrátil e ao exercício de endurance, até mesmo após uma sessão única de exercício (SHORT, VITTONI, BIGELOW, e colaboradores, 2003; BAARWENDE, JONES, e colaboradores, 2002).

O PGC-1 $\alpha$  tem sido estabelecido como um importante regulador do conteúdo mitocondrial na musculatura esquelética devido a sua aparente co-ativação de múltiplos fatores de transcrição mitocondrial (HOOD, IRRCHEER, LJUBICIC, e colaboradores, 2006), além do mais, este co-fator transcricional tem sido proposto

como o regulador mestre da biogênese mitocondrial (ADHIHETTY, IRRCHER, JOSEPH, 2003).

Estudos recentes indicam que o PGC-1 $\alpha$  medeia uma via regulatória que envolve a mitofusão, e esta via tem mostrado ser auto-regulada seguindo uma prova de ciclisto contra-relógio de 10 km (CARTONI, LÉGER, HOCK, e colaboradores, 2005). Além do mais, a PGC-1 $\alpha$  medeia a ativação do Tfam, um componente chave da replicação de DNA mitocondrial e transcrição (KANKI, OHGAKI, GASPARI, e colaboradores, 2004). O NRF-1 também tem mostrado ativar o Tfam, o qual aumenta a capacidade de união de complexos protéicos na mitocôndria (COFFEY & HAWLEY, 2007), e além destas respostas, o treinamento de endurance também aumenta a atividade do Tfam (GORDON, RUNGI, INAGAKI, e colaboradores, 2001). Todas estas respostas mostram o quanto às adaptações descritas anteriormente são específicas a esta modalidade de treinamento (figura 2).

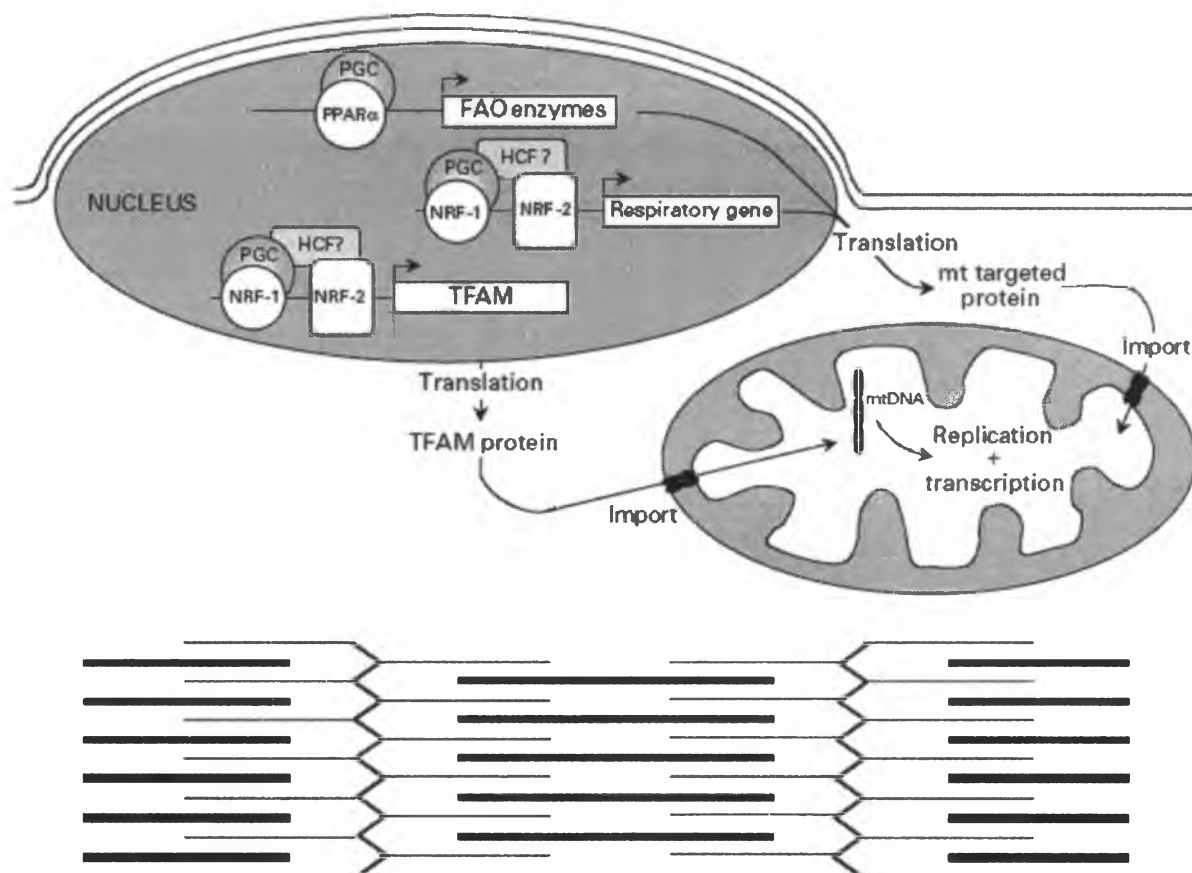


Figura 2 – Biogênese mitocondrial induzido pelo exercício de endurance. Fonte: Baar (2004)

## 2.3.EFEITOS DO TREINAMENTO CONCORRENTE DE FORÇA E ENDURANCE SOBRE A MASSA MUSCULAR ESQUELÉTICA

A realização simultânea do treinamento de força e endurance é determinado treinamento concorrente. Até agora, poucos estudos tentaram elucidar os mecanismos de adaptação na musculatura esquelética com concomitante estímulo aeróbico e hipertrófico (COFFEY & HAWLEY, 2007; BAAR, 2006), principalmente a nível molecular. Na verdade, é razoável sugerir que as adaptações específicas para os divergentes modos de exercícios parecem ser incompatíveis, ao menos em nível celular ou molecular (COFFEY & HAWLEY, 2007; BAAR, 2006).

Tem-se mostrado que o treinamento de força intenso e pesado não leva a biogênese mitocondrial, e que a principal característica desta modalidade de treinamento é o aumento na área de secção transversa miofibrilar e da distância de difusão de oxigênio e substratos (HOOD, 2001). Por outro lado, o treinamento de endurance prolongado crônico não tem um marcado efeito sobre o tamanho miofibrilar, sendo que a alterada concentração de AMP ou cálcio e a subsequente fadiga residual pode causar um impacto negativo na síntese protéica e na capacidade geradora de força (HOOD, 2001), explicando parcialmente o efeito negativo do treinamento concorrente sobre a força e massa muscular.

### 2.3.1. Treinamento Concorrente e Fator de Alongação Eucariótico 2 (eEF2)

Além destes fatores, a nível molecular, um possível mecanismo que regula a especificidade do treinamento envolve a fase de alongação mediado pelos fatores de alongação eucarióticos (eEFs), os quais representam um passo limitante na taxa de síntese protéica. Um componente fundamental da maquinaria traducional é o eEF2, o qual medeia a translocação do ribossomo ao longo do mRNA. O eEF2 é fosforilado e inativado por sua quinase, eEF2K em resposta a um estímulo que aumenta a demanda energética ou que reduz o suprimento energético (BROWNE, PROUD, 2002). Além do mais, a ativação da eEF2K parece ser regulada pela sinalização tanto da CamK como da AMPK, os quais são quinases ativadas em resposta ao exercício de endurance (HORMANN, BROWNE, KRAUSE, e colaboradores, 2002).

Recentemente mostrou-se em humanos que a realização de um exercício de endurance prolongado (90 minutos de duração) com intensidade moderada (aproximadamente 67%  $VO_{2\text{pico}}$ ) leva a fosforilação e inativação do eEF2 (ROSE, BROHOLM, KIILERICH, 2005). A fosforilação do eEF2 na musculatura esquelética é mediada por ativação alostérica da eEF2K pela sinalização do cálcio via calmodulina (ROSE, BROHOLM, KIILERICH, 2005). Já que a eEF2K fosforila e inativa a eEF2, e consequentemente, a tradução de um mRNA, isto sugere que a inibição da síntese protéica pelo exercício de endurance na musculatura esquelética é devido a estimulação da eEF2K induzida pelo cálcio (ROSE, BROHOLM, KIILERICH, 2005).

Atherton e colaboradores também demonstraram aumento na fosforilação da eEF2 imediatamente depois de um estímulo como de exercício de endurance em roedores (ATHERTON, BABRAJ, SMITH, e colaboradores, 2005), novamente sugerindo um decréscimo na alongação traducional de mRNA assim como na síntese protéica induzido pelo exercício de endurance (figura 3).

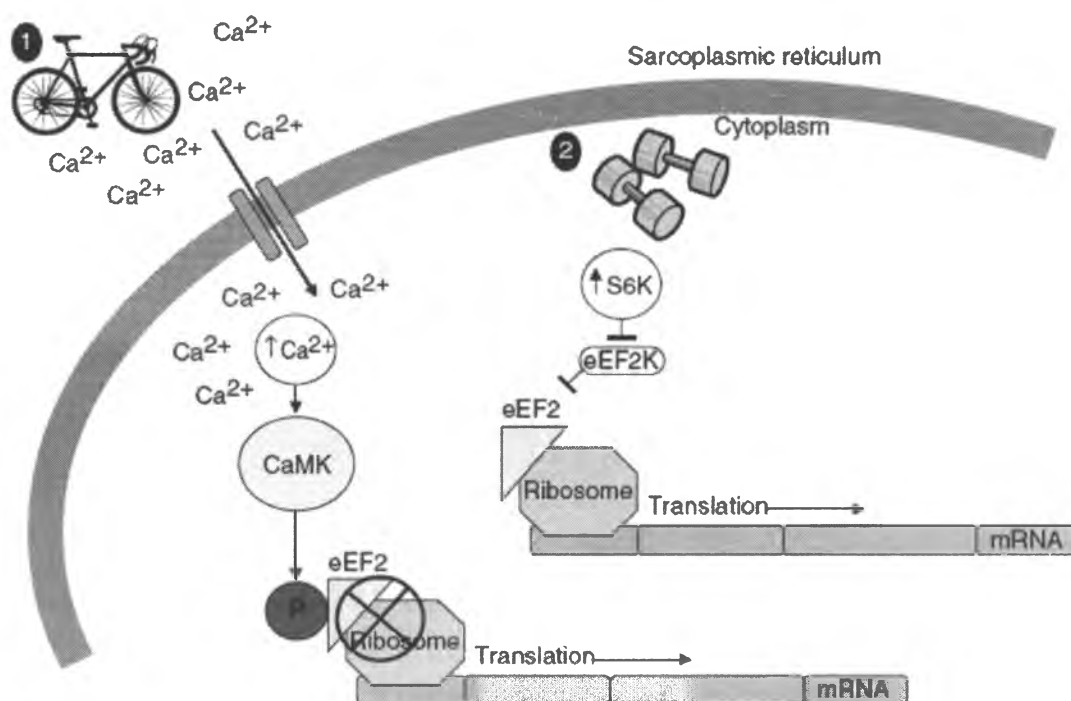


Figura 3: Suposta regulação divergente do eEF2 pelo exercício de endurance e resistido. Nota: As barras denotam inibição e as setas ativação; (1) no exercício de endurance a associação do eEF2 ao ribossomo é inibida pela fosforilação do eEF2

pelo cálcio e pela CamK; (2) no exercício resistido estimula a síntese protéica por meio do aumento da alongação traducional (COFFEY & HAWLEY, 2007).

Inversamente do que é visto no exercício de endurance, a sinalização do IGF-1 parece estar implicada na inativação da eEF2K, e subsequentemente, ativação do eEF2 (BROWNE, PROUD, 2002). Existem estudos demonstrando também que o mTOR assim como a p70S6K fosforilam e inativam a eEF2K (WANG, LI, WILLIAMS, e colaboradores, 2001). Sendo assim, a aumentada fosforilação e ativação do mTOR e da p70S6K que acompanha o treinamento resistido poderia promover hipertrofia em parte devida a aumentada atividade do eEF2 (figura 3) (COFFEY & HAWLEY, 2007).

### 2.3.2. Treinamento Concorrente e os Fatores de Transcrição FoxO

Os fatores de transcrição FoxO estão implicados em promover abundância de mRNA de genes envolvidos no processo de biogênese mitocondrial e degradação protéica (HOOD, IRRCHER, LJUBICIC, e colaboradores, 2006; GLASS, 2005).

Os fatores de transcrição FoxO nas regiões promotoras iniciam a transcrição de inúmeros genes, incluindo o PGC-1 $\alpha$  e a MAFBx (muscle atrophy F-box), além do mais, a atividade e a abundância nuclear da FoxO é regulada pela Akt (SANDRI, SANDRI, GILBERT, e colaboradores, 2004; DAITOKU, YAMAGATA, MATSUZAKI, e colaboradores, 2003). Quando é fosforilada pela Akt, a FoxO se transloca do núcleo para o citosol, e isto a capacidade da FoxO transcrever genes alvos, pois, esta é degradada por ubiquitinação (MATSUZAKI, DAITOKU, HATTA, e colaboradores, 2003).

Sabe-se que o treinamento resistido é capaz de ativar a Akt, que por sua vez fosforila a FoxO, e assim, o treinamento resistido pode inibir a capacidade da FoxO expressar a transcrição de genes ubiquitina ligase (figura 4) (COFFEY & HAWLEY, 2007).

Tem-se mostrado também que a Akt ao fosforilar a FoxO1 (Thr24, Ser256), diminui a quantidade desta proteína no núcleo, e isto está associado com a repressão do mRNA da PGC-1 $\alpha$  e dos genes associado com a fosforilação oxidativa (SOUTHGATE, BRUCE, CAREY, e colaboradores, 2005). Como um dos efeitos do

treinamento resistido é aumentar a fosforilação da Akt e a resposta hipertrófica, possivelmente o treinamento resistido também possa atenuar a melhora na capacidade aeróbica (figura 5) (COFFEY & HAWLEY, 2007; BAAR, 2006).

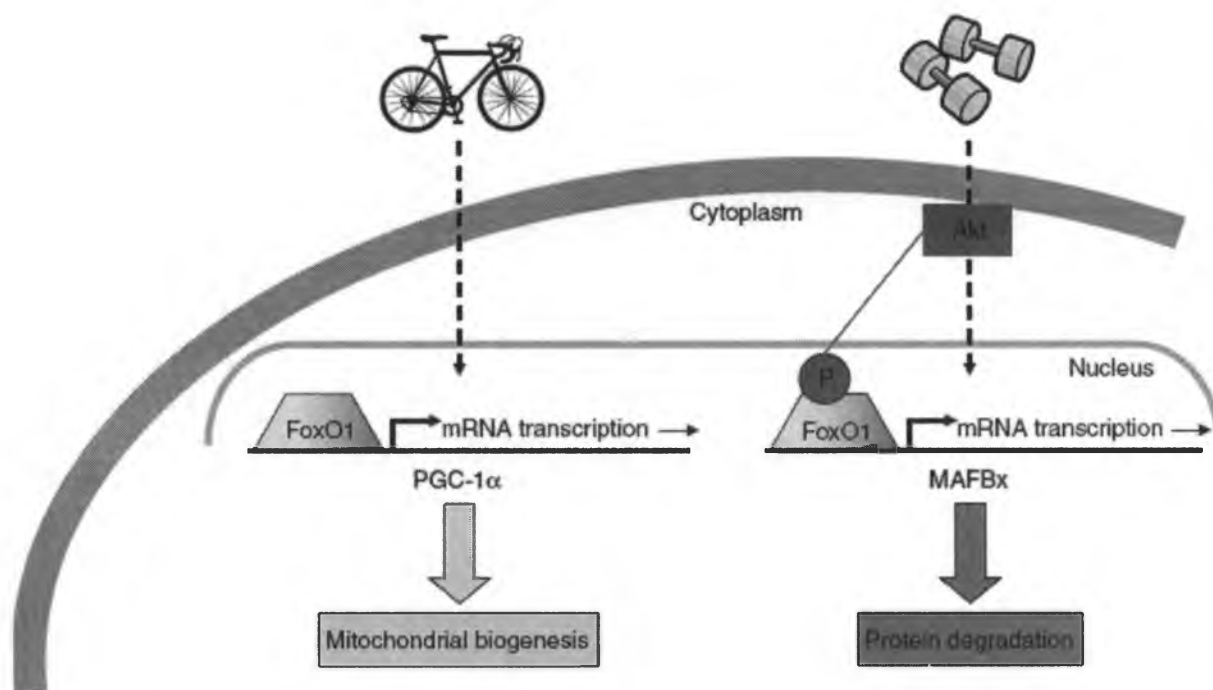


Figura 4. Mecanismos proposto para os efeitos do treinamento concorrente de força e endurance sobre a ativação transcricional mediada pela FoxO1. Fonte: COFFEY & HAWLEY, 2007.

Diferente dos efeitos observados com o exercício de resistido, o exercício de endurance está associado com uma aumentada expressão gênica da PGC-1 $\alpha$  e biogênese mitocondrial, promovendo um fenótipo oxidativo (figura 4) (IRRCHEER, ADHIHETTY, JOSEPH, e colaboradores, 2003). Existem muitos ativadores da PGC-1 $\alpha$ , dentre eles a AMPK (SCHIAFFINO, SANDRI, MURGIA, 2007). Além do mais, a localização nuclear da FoxO decorrente do exercício de endurance pode suprimir a rede de síntese protéica devida a aumentada expressão gênica das ubiquitinas ligases, que por sua vez, levaria a uma aumentada proteólise (figura 4) (COFFEY & HAWLEY, 2007). Senso assim, a alterada regulação da atividade da FoxO devido aos diferentes modos de exercício pode gerar genes contraditórios, que em última instancia, reduziriam a especificidade das adaptações ao treinamento.

### 2.3.3. Treinamento Concorrente Ativação da AMPK

Finalmente, o mecanismo proposto mais convincente que medeia a especificidade do treinamento e o subsequente efeito de interferência do treinamento concorrente pode ser a hipótese do regulador mestre AMPK-Akt (ATHERTON, BABRAJ, SMITH, e colaboradores, 2005). Neste modelo, roedores tiveram suas fibras musculares estimuladas eletricamente por um período prolongado em baixa frequência para mimetizar um exercício de endurance, ou por um curto período de com alta frequência para mimetizar um exercício de força.

Foi observada uma relação recíproca na ativação das vias da AMPK e da Akt em resposta a estes estímulos divergentes. Especificamente, depois de uma estimulação elétrica de baixa frequência eles observaram um aumento na atividade da AMPK-TSC2, PGC-1 $\alpha$  e uma inibição da iniciação traducional mediada pelo mTOR (ATHERTON, BABRAJ, SMITH, e colaboradores, 2005).

Diferentemente dos efeitos observados da estimulação de baixa frequência, a estimulação elétrica de alta frequência para mimetizar um exercício de força aumentou a resposta hipertrófica mediada pela sinalização da Akt concomitante com um decréscimo na atividade da AMPK e supressão da atividade da TSC2 (ATHERTON, BABRAJ, SMITH, e colaboradores, 2005). Baseado nestes resultados, eles propuseram que a sinalização da AMPK e a Akt podem representar vias divergentes que, quando ativadas, dirigem a adaptação da musculatura esquelética a um fenótipo com característica tanto aeróbica como hipertrófica (figura 5).

A atual revisão prove inúmeras possibilidades de mecanismos bioquímicos e moleculares que explicam a especificidade da adaptação ao treinamento em resposta ao exercício de força e endurance. Na verdade, parece que os divergentes fenótipos adaptativos são induzidos via manipulação complexa de inúmeras vias de sinalização e de expressão gênica, e que muitas vezes convergem ou se cruzam dependendo do estímulo e da carga de exercício.

Considerando todos estes fatores, a realização de ambos os modos de exercício, concorrentemente, pode reduzir a capacidade de obtenção máxima de hipertrofia ou biogênese mitocondrial que é observada quando da utiliza-se um modelo de treinamento isoladamente (figura 5).

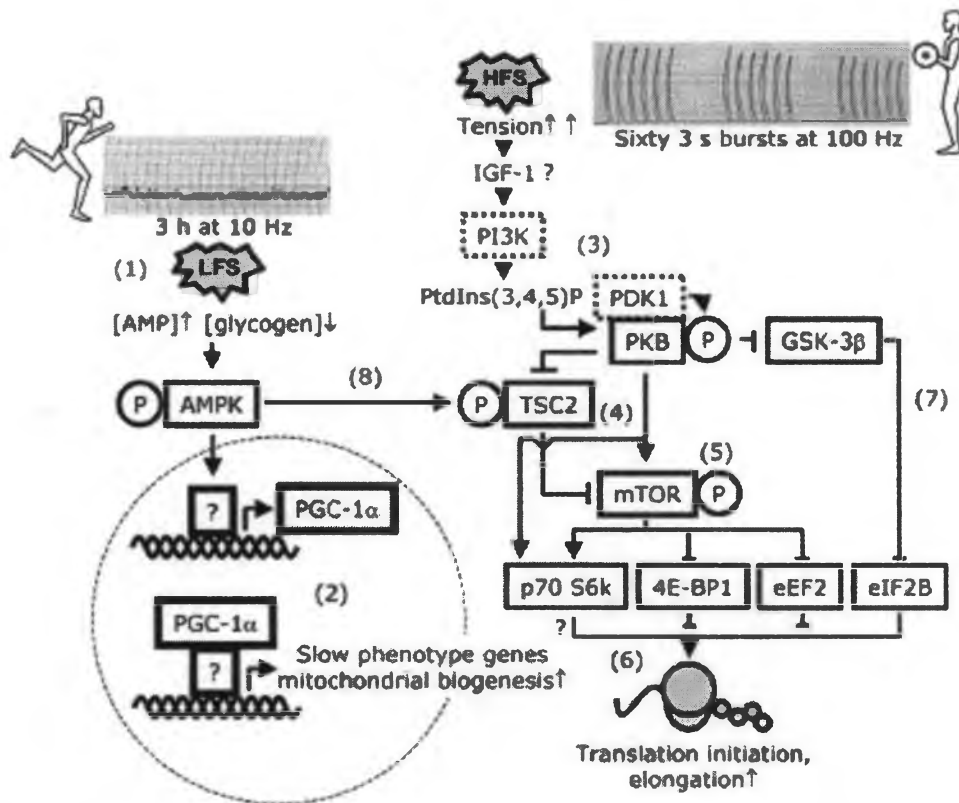


Figura 5 – Suposta vias adaptativas em resposta a um estímulo concorrente de força e de endurance assim como isoladamente. Nota: (1) a estimulação elétrica de baixa frequência especificamente aumenta a concentração intracelular de AMP e reduz de glicogênio levando a ativação a AMPK, e (2) aumentada expressão da PGC-1α, explicando parcialmente a progressão em direção a um fenótipo lento e aumentada biogênese mitocondrial. (3) Ao contrário, é possível que a alta tensão gerada pela estimulação elétrica de alta frequência ativar a via do IGF-1/PI3K/Akt. (4) A Akt tanto diretamente como indiretamente por meio da TSC2 pode regular a atividade do mTOR, sendo que este também poderá ser modulado pelo estado nutricional (5). (6) A Akt e o mTOR regulam a iniciação e alongação traducional, aumentando a síntese protéica, além do mais, (7) a Akt pode aumentar a síntese protéica por meio da inibição da GSK3β. (8) Já a AMPK pode ativar o TSC2, inibindo o mTOR e a síntese protéica (ATHERTON, BABRAJ, SMITH, e colaboradores, 2005).

### 3. CONCLUSÃO

O principal objetivo de qualquer treinamento é prover um estímulo de sobrecarga que gere as respostas moleculares específicas para melhorar o fenótipo adaptativo. Considerando isto, o treinamento de endurance deveria ativar vias que promovam uma adaptação em direção a uma aumentada capacidade oxidativa e resistência a fadiga durante a atividade contrátil prolongada.

Inversamente, o treinamento resistido deveria auto-regular a maquinaria traducional, aumentando a síntese protéica e a área de secção transversa do músculo.

Assim, as contínuas descobertas dos mecanismos envolvidos nas respostas adaptativas melhorarão o nosso entendimento da especificidade das adaptações ao treinamento. O entendimento da especificidade das adaptações ao treinamento não tem sua importância restringida aos cientistas do esporte e do exercício, mas pode também prover alvos terapêuticos para o tratamento de doenças musculares esqueléticas agudas e crônicas.

#### 4. REFERÊNCIAS

ADAMS, G.R.; HADDAD, F.; BODELL, P.W.; TRAN, P.D.; DALWIN, K.M. Combined isometric, concentric, and eccentric resistance exercise prevents unloading-induced muscle atrophy in rats. **Journal of Applied Physiology**, United States, v.130, n. 5, 2007, p. 1644–1654.

ADHIHETTY, P.J.; IRRCHER, I.; JOSEPH, A.M.; LJUBICIC, V.; HOOD, D.A. Plasticity of skeletal muscle mitochondria in response to contractile activity. **Experimental Physiology**, United States, v. 88, n. 1, 2003, p. 99-107.

ALESSI, D.R.; DEAK, M.; CASAMAYOR, A.; CAUDWELL, F.B.; MORRICE, N.; NORMAN, D.G.; e colaboradores. 3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1: Structural and functional homology with drosophila DSTPK61 kinase. **Current Biology**, England, v. 7, n. 10, 1997, p. 776-789.

ATHERTON, P.J.; BABRAJ, J.; SMITH, K.; SINGH, J.; RENNIE, M.J.; WACKERHAGE, H. Selective activation of AMPK-PGC-1<sub>α</sub> or PKB-TSC2- mTOR signaling can explain specific adaptive responses to endurance or resistance training-like electrical muscle stimulation. **The FASEB Journal**, United States, v. 19, n. 7, 2005, p. 786-788.

BAAR, K. Involvement of PPAR gamma co-activator-1, nuclear respiratory factors 1 and 2, and PPAR alpha in the adaptative response to endurance exercise. **The Proceedings of the Nutrition Society**, England, v. 63, n. 2, 2004, p. 269-273.

BAAR, K.; ESSER, K. Phosphorylation of p70S6K correlates with increased skeletal muscle mass following resistance exercise. **American Journal of Physiology. Cell Physiology**, United States, v. 276, n. 45, 1999, p. C120-C127.

BAAR, K.; WENDE, A.R.; JONES, T.E.; MARISON, M.; NOLTE, L.A.; CHEN, M.; e colaboradores. **The FASEB Journal**, United States, v. 16, n. 14, 2002, p. 1879-1886.

BOLSTER, D.R.; JEFFERSON, L.S.; KIMBALL, S.R. Regulation of protein synthesis associated with skeletal muscle hypertrophy by insulin-, amino acid- and exercise-induced signaling. **Proceedings of the Nutrition Society**, England, v. 63, n. 2, 2004, p. 351-356.

BOLSTER, D.R.; KUBICA, N.; CROZIER, S.J.; WILLIAMSON, D.L.; FARREL, P.A.; KIMBALL, S.R.; e colaboradores. Immediate response of mammalian target of rapamycin (mTOR)-mediated signaling following acute resistance exercise in rat skeletal muscle. **The Journal of Physiology**, England, v. 15, n. 1, 2003, p. 213-220.

BOOTH, F.W.; THOMASON, D.B. Molecular and cellular adaptation of muscle in response to exercise: Perspectives of various models. **Physiological Reviews**, United States, v. 71, n. 2, 1991, p. 541-585.

BRAZIL, D.P.; HEMMINGS, B.A. Ten years of protein kinase B signalling: A hard Akt to follow. **Trends in Biochemical Sciences**, England, v. 26, n. 11, 2001, p. 657-664.

BROWNE, G.J.; PROUD, C.G. Regulation of peptide-chain elongation in mammalian cells. **European Journal of Biochemistry**, England, v. 269, n. 22, 2002, p. 5360-5368.

BRUSS, M.D.; ARIAS, E.B.; LIENHARD, G.E.; CARTEE, G.D. Increased phosphorylation of Akt substrate of 160 kDa (AS160) in rat skeletal muscle in response to insulin or contractile activity. **Diabetes**, United States, v. 54, n. 1, 2005, p. 41-50.

CAI, J.D.; TEE, A.R.; SHORT, J.D.; BERGERON, J.M.; KIM, J.; SHEN, J.; e colaboradores. Activity of TSC2 is inhibited by Akt-mediated phosphorylation and membrane partitioning. **Journal of Cell Biology**, United States, v. 173, n. 2, 2006, p. 279-289.

CARTONI, R.; LÉGER, B.; HOCK, M.B.; PRAZ, M.; CRETENAND, A.; PICH, S.; e colaboradores. Mitofusins 1/2 and ERR $\alpha$  expression are increased in human skeletal muscle after physical exercise. **The Journal of Physiology**, England, v. 567, n. 1, 2005, p. 349-358.

COSTILL, D.L.; COYLE, E.F.; FINK, W.F.; LESMES, G.R.; WITZMANN, F.A. Adaptations in skeletal muscle following strength training. **Journal Applied of Physiology**, United States, v. 46, n. 1, 1979, p. 96-99.

CZUBRYT, M.P.; MCANALLY, J.; FISHMAN, G.I.; OLSON, E.N. Regulation of peroxisome proliferators-activated receptor gamma coactivator 1 alpha (PGC-1 $\alpha$ ) and mitochondrial function by MEF2 and HDAC5. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, United States, v. 100, n. 4, 2003, p. 1711-1716.

DAITOKU, H.; YAMAGATA, K.; MATSUZAKI, H.; HATTA, M.; FUKAMIZU, A. Regulation of PGC-1 promoter activity by protein kinase B and the forkhead transcription factor FKHR. **Diabetes**, United States, v. 52, n. 3, 2003, p. 642-649.

DENNIS, P.B.; JAESCHKE, A.; SAITOH, M.; FOWLER, B.; KOZMA, S.C.; THOMAS, G. Mammalian TOR: A Homeostatic ATP Sensor. **Science**, United States, v. 294, n., 2001, p. 110-1105.

DREYER, H.; FUJITA, S.; CADENAS, J.G.; CHINKES, D.L.; VOLPIE, E.; RASMUSSEN, B.B. Resistance exercise increases AMPK activity and reduces 4E-BP1 phosphorylation and protein synthesis in human skeletal muscle. **The Journal of Physiology**, United States, v. 576, n. 2, 2006, p. 613-624.

DREYER, H.C.; DRUMMOND, M.J.; PENNING, B.; FUJITA, S.S.; GLYNN, E.L.; CHINKES, D.L.; e colaboradores. Leucine-enriched essential amino acid and carbohydrate ingestion following resistance exercise enhances mTOR signaling and

protein synthesis in human muscle. **American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism**, United States, v. 294, n. 2, 2008, p. E392–E400.

FLÜCK, M. Functional, structural and molecular plasticity of mammalian skeletal muscle in response to exercise stimuli. **The Journal of Experimental Biology**, England, v. 209, n. 12, 2006, p. 2239-2248.

FLÜCK, M.; WAXHAM, M.N.; HAMILTON, M.T.; BOOTH, F.W. Skeletal muscle Ca(2+)-independent kinase activity increases during either hypertrophy or running. **Journal Applied of Physiology**, United States. V. 88, n. 1, 2000, p. 352-358.

FREYSSENET, D.; IRRCHER, I.; CONNOR, M.K.; DI CARLO, M.; HOOD, D.A. Calcium-regulated changes in mitochondrial phenotype in skeletal muscle cells. **American Journal of Physiology. Cell physiology**, United States, v. 286, n. 5, 2004, p. C1053-C1061.

FROÖDIN, M.; GAMMELTOFT, S. Role and regulation of 90 kDa ribosomal S6 kinase (RSK) in signal transduction. **Molecular and Cellular Endocrinology**, Ireland, v. 151, n. 1-2, 1999, p. 65-77.

GLASS, D.J. Skeletal muscle hypertrophy and atrophy signaling pathways. **The international Journal of Biochemistry & Cell Biology**, England, v. 37, n.10, 2005, p. 1974-1984.

GLEYZER, N.; VERCAUTEREN, K.; SCARPULLA, R.C. Control of mitochondrial transcription specificity factors (TFB1M and TFB2M) by nuclear respiratory factors (NRF-1 and BRF-2) and PGC-1 family coactivators. **Molecular and Cellular Biology**, United States, v. 25, n. 4, 2005, p. 1353-1366.

GLOWACKI, S.P.; MARTIN, S.E.; MAURER A.; BAEK, W.; GREE, J.S.; CROUSE, S.F. Effects of resistance, endurance, and concurrent exercise on training outcomes in men. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, United States, v. 36, n. 12, 2004, p. 2119-2127.

GOFFART, S.; WIESNER, R.J. Regulation and co-ordination of nuclear gene expression during mitochondrial biogenesis. **Experimental Physiology**, England, v. 88, n. 1, 2003, p. 33-40.

GORDON, J.W.; RUNGI, A.A.; INAGAKI, H.; HOOD, D.A. Effects of contractile activity on mitochondrial transcription factor A expression in skeletal muscle. **Journal Applied of Physiology**, United States, v. 90, n. 1, 2001, p. 389-396.

GRAVELLE, B.L.; BLESSING, D.L. Physiological adaptation in women concurrently training for strength and endurance. **Journal of Strength and Conditioning Research**, United States, v. 14, n., 2000, p. 5-13.

HAMOSH, M.; LESCH, M.; BARON, J.; KAUFMAN, S. Enhanced protein synthesis in a cell-free system from hypertrophied skeletal muscle. **Science**, United States, v. 157, n. 3791, 1967, p. 935-937.

HAHN-WINDGASSEN, A.; NOGUEIRA, V.; CHEN, C.C.; SKEEN, J.E.; SONENBERG, N.; HAY, N. Akt activates the mammalian target of rapamycin by regulating cellular ATP level and AMPK activity. **The Journal of Cell Biology**, United States, v. 280, n. 37, 2005, p. 32081-32089.

HARDIE, D.G.; SAKAMOTO, K. AMPK: A key sensor of fuel and energy status in skeletal muscle. **Physiology (Bethesda)**, United States, v. 21, n. 1, 2006, p. 48-60.

HOLLOSZY, J.O. Biochemical adaptations in muscle. Effects of exercise on mitochondrial oxygen uptake and respiratory enzyme activity in skeletal muscle. **The Journal of Biological Chemistry**, United States, v. 242, n. 9, 1967, p. 2278-2282.

HOLLOSZY, J.O.; OSCAI, L.B.; DON, I.J.; MOLE, P.A. Mitochondrial citric cycle and enzymes: Adaptive response to exercise. **Biochemical and biophysical research communications**, United States, v. 40, n. 6, 1970, p. 1368-1370.

HOLLOSZY, J.O. Exercise-induced increase in muscle insulin sensitivity. **Journal Applied of Physiology**, United States, v. 99, n. 1, 2005, p. 338-343.

HOOD, D.A. Plasticity in skeletal, cardiac, and smooth muscle invited review: Contractile activity-induced mitochondrial biogenesis in skeletal muscle. **Journal Applied of Physiology**, United States, v. 90, n. 3, 2001, p. 1137-1157.

HOOD, D.A.; IRRCHER, I.; LJUBICIC, V.; JOSEPH, A.M. Coordination of metabolic plasticity in skeletal muscle. **The Journal of Experimental Biology**, England, v. 209, n. 12, 2006, p. 2265-2275.

HOOPELER, H. Exercise-induced ultrastructural changes in skeletal muscle. **International Journal of Sports Medicine**, Germany, v. 7, n. 4, 1986, p. 187-204.

HORMANN, S.; BROWNE, G.; KRAUSE, U.; PATEL, J.; VERTOMMEN, D.; BERTRAND, L.; e colaboradores. Activation of AMP-activated protein kinase leads to the phosphorylation of elongation factor 2 and an inhibition of protein synthesis. **Current Biology**, England, v. 12, n. 16, 2002, p. 1419-1423.

IRRCHER, I.; ADHIHETTY, P.J.; JOSEPH, A.M.; LJUBICIC, V.; HOOD, D.A. Regulation of biogenesis in muscle by endurance exercise. **Sports Medicine**, United States, v. 33, n. 11, 2003, p. 783-793.

JONES, D.A.; RUTHERFORD, O.M. Human muscle strength training: the effects of three different regimens and the nature of the resultant changes. **Journal of Physiology**, France, v. 391, n. 1, 1987, p. 1-11.

KADI, F.; BONNERUD, P.; ERIKSSON, A.; THRNELL, L.E. The expression of androgen receptors in human neck and limb muscles: effects of training and self-administration of androgenic-anabolic steroids. **Histochemistry and Cell Biology**, Germany, v. 113, n. 1, 2000, p. 25-29.

KANKI, T.; OHGAKI, K.; GASPARI, M.; GUSTAFSSON, C.M.; FUKUOH, A.; SASAKI, N.; e colaboradores. Architectural role of mitochondrial transcription factor A in maintenance of human mitochondrial DNA. **Molecular and Cellular Biology**, United States, v. 24, n. 22, 2004, p. 9823-9834.

KRAEMER, W.J.; PATTON, J.F.; GORDON, S.E. et al. Compatibility of high-intensity strength and endurance training on hormonal and skeletal muscle adaptations. **Journal Applied of Physiology**, United States, v. 78, n. 3, 1995, p. 976-989.

KUBICA, N.; BOLSTER, D.R.; FARRELL, P.A.; KIMBALL, S.R.; JEFFERSON, L.S. Resistance Exercise Increases Muscle Protein Synthesis and Translation of Eukaryotic Initiation Factor 2B\_ mRNA in a Mammalian Target of Rapamycin-dependent Manner. **The Journal of Biological Chemistry**, United States, v. 280, n. 9, 2005, p. 7570-7580.

LÉGER, B.; CARTONI, R.; PRAZ, M.; LAMON, S.; DÉRIAZ, O. ; CRETENAND, A. ; e colaboradores. Akt signalling through GSK-3 $\beta$ , mTOR and Foxo1 is involved in human skeletal muscle hypertrophy and atrophy. **The Journal of Physiology**, United States, v. 576, n. 3, 2006, p. 923-933.

LIN, J.; WU, H.; TARR, P.T.; ZHANG, C.Y.; WU, Z.; BOSS, O.; e colaboradores. Transcriptional co-activator PGC-1 alpha drives the formation of slow-twitch muscle fibres. **Nature**, England, v. 418, n. 6899, 2002, p. 797-801.

MACDOUGALL, J.D.; GIBALA, M.J.; MACDONALD, J.R.; INTERISANO, S.A.; YARASHESKI, K.E. The time course for elevated muscle protein synthesis following heavy resistance exercise. **Canadian Journal of Applied Physiology**, Canadian, v. 20, n. 4, 1995, p. 480-486.

MATSUZAKI, H.; DAITOKU, H.; HATTA, M.; TANAKA, K.; FUKAMIZU, A. Insulin-induced phosphorylation of FKHR (Foxo1) targets to proteasomal degradation. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, United States, v. 100, n. 20, 2003, p. 11285-11290.

MENDEZ, R.; KOLLMORGEN, G.; WHITE, M.F.; RHOADS, R.E. Requirement of protein kinase C zeta for stimulation of protein synthesis by insulin. **Molecular and Cellular Biology**, United States, v. 17, n., 1997, p. 5184-5192.

MICHAEL, L.F.; WU, Z.; CHEATHAM, R.B.; PUIGSERVER, P.; ADELMANT, G.; LEHMAN, J.J.; e colaboradores. Restoration of insulin-sensitive glucose transporter (GLUT4) gene expression in muscle cells by the transcription coactivator PGC-1. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, United States, v. 98, n. 7, 2001, p. 3820-3825.

MILBURN, C.C.; DEAK, M.; KELLY, S.M.; ALESSI, D.R.; VAN AALTEN, D.M.; Binding of phosphatidylinositol 3, 4, 5-triphosphate to the pleckstrin homology domain of protein kinase B induces a conformational change. **The Biochemical Journal**, England, v. 375, n. 3, 2003, p. 531-538.

MANNING, B.D.; CANTLEY, L.C. Rheb fills a GAP between TSC and TOR. **Trends in Biochemical Sciences**, England, v. 28, n. 11, 2003, p. 573-576.

MORA, A.; KOMANDER, D.; VAN AALTEN, D.M.; ALESSI, D.R. PDK1, the master regulator of AGC kinase signal transduction. **Seminars in Cell & Developmental Biology**, England, v. 15, n. 2, 2004, p. 161-170.

NEWTON, A.C. Regulation of the ABC kinases by phosphorylation: Protein kinase C as paradigm. **The Biochemical Journal**, England, v. 370, n. 2, 2003, p. 361-371.

PETTE, D. The adaptive potential of skeletal muscle fibers. **Canadian Journal of Applied Physiology**, United States, v. 27, n. 4, 2002, p. 423-448.

ROMMEL, C.; BODINE, S.C.; CLARKE, B.A.; ROSSMAN, R.; NUNEZ, L.; STITT, T.N.; e colaboradores. Mediation of IGF-1-induced skeletal myotube hypertrophy by PI(3)K/Akt/mTOR and PI(3)K/Akt/GSK3 pathways. **Nature Cell Biology**, England, v.3, n. 11, 2001, p. 1009-1013.

ROSE, A.J.; BROHOLM, C.; KIILERICH, K.; FINN, S.G.; PROUD, C.G.; RIDER, M.H.; e colaboradores. Exercise rapidly increases eukaryotic elongation factor 2 phosphorylation in skeletal muscle of men. **The Journal of Physiology**, United States, v. 569, n. 1, 2005, p. 223-228.

SAKAMOT, K.; ARNOLDS, D.E.; EKBERG, I.; THORELL, A.; GOODYEAR, L.J. Exercise regulates Akt and glycogen synthase kinase-3 activities in human skeletal muscle. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, United States, v. 319, n. 2, 2004, p. 419-425.

SALE, D.G.; MACDOUGALL, J.D.; JACOBS, I.; GARNER, S. Interaction between concurrent strength and endurance training. **Journal Applied of Physiology**, United States, v. 68, n. 1, 1990, p. 260-270.

SANDRI, M.; SANDRI, C.; GILBERT, A.; SKURK, C.; CALABRIA, E.; PICARD, A.; e colaboradores. Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy. **Cell**, United States, v. 117, n. 3, 2004, p. 399-412.

SARBASSOV, D.D.; ALI, S.M.; KIM, D.H.; GUERTIN, D.A.; LATEK, R.R.; ERDJUMENT-BROMAGE, H.; e colaboradores. Rictor, a novel binding partner of mTOR, defines a rapamycin-insensitive and raptor-independent pathway that regulates the cytoskeleton. **Current Biology**, England, v. 14, n. 14, 2004, p. 1296-1302.

SARBASSOV, D.D.; GUERTIN, D.A.; ALI, S.M.; SABATINI, D.M. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. **Science**, United States, v. 307, n. 5712, 2005, p. 1098-1101.

SCARPULLA, R.C. Transcriptional activators and coactivators in the nuclear control of mitochondrial function in mammalian cells. **Gene**, Netherlands, v. 286, n. 1, 2002, p. 81-89.

SCHIFFINO, S.; SANDRI, M.; MURGIA, M. Activity-dependent signaling pathways controlling muscle diversity and plasticity. **Physiology (Bethesda)**, v. 22, n., 2007, p. 269-278.

SHORT, K.R.; VITTONI, J.L.; BIGELOW, M.L.; PROCTOR, D.N.; RIZZA, R.A.; COENEN-SCHIMKE, J.M.; e colaboradores. Impact of aerobic exercise training on age-related changes in insulin sensitivity and muscle oxidative capacity. **Diabetes**, United States, v. 52, n. 8, 2003, p. 1888-1896.

SOUTHGATE, R.J.; BRUCE, C.R.; CAREY, A.L.; SATEINBERG, G.R.; WALDER, K.; MONKS, R.; e colaboradores. PGC-1 $\alpha$  gene expression is down-regulated by Akt-mediated phosphorylation and nuclear exclusion of FoxO1 in insulin-stimulated skeletal muscle. **The FASEB Journal**, United States, v. 19, n. 14, 2005, p. 2072-2074.

STARON, R.S.; HIKIDA, R.S.; HAGERMAN, F.C.; DUDLEY, G.A.; MURRAY, T.F. Human skeletal muscle fiber type adaptability to various workloads. **The Journal of Histochemistry and Cytochemistry**, United States, v. 32, n. 2, 1984, p. 146-152.

STOKOE, D.; STEPHENS, L.R.; COPELAND, T.; GAFFNEY, P.R.; REESE, C.B.; PAINTER, G.F.; e colaboradores. Dual role of phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate in the activation of protein kinase B. **Science**, United States, v. 277, n. 5325, 1997, p. 567-570

STARON, R.S.; LEONARDI, M.J.; KARAPONDO, D.L.; MALICKY, E.S.; FALKEL, J.E.; HAGERMAN, F.C.; e colaboradores. Strength and skeletal muscle adaptations in heavy-resistance-trained women after detraining and retraining. **Journal Applied of Physiology**, United States, v. 70, n. 2, 1991, p. 631-640.

STITT, T.N.; DRUJAN, D.; CLARKE, B.A.; PANARO, F.; TIMOFEYVA, Y.; KLINE, W.O.; e colaboradores. The IGF-1/PI3K/Akt pathway prevents expression of muscle atrophy-induced ubiquitin ligases by inhibiting FOXO transcription factors. **Molecular Cell**, United States, v. 14, n. 3, 2004, p. 395-403.

TANIGUCHI, C.M.; EMANUELLI, B.; KAHN, C.R. Critical nodes in signalling pathways: Insights into insulin action. **Nature Reviews. Molecular Cell Biology**, England, v. 7, n. 2, 2006, p. 85-96.

TEE, A.R.; FINGAR, D.C.; MANNING, B.D.; KWIATKOWSKI, D.J.; CANTLEY, L.C.; BLENIS, J. Tuberous sclerosis complex-1 and -2 gene products function together to inhibit mammalian target of rapamycin (mTOR)-mediated downstream signaling. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, United States, v. 99, n. 21, 2002, p. 13571-13576.

TESCH, P.A.; KARLSSON, J. Muscle fiber types and size in trained and untrained muscle of elite athletes. **Journal Applied of Physiology**, United States, v. 59, n. 6, 1985, p. 1716-1720.

THORELL, A.; HISHMAN, M.F.; NYGREN, J.; JORFELDT, L.; WOITASZEWSKI, J.F.; DUFRESNE, S.D.; e colaboradores. Exercise and insulin cause GLUT-4 translocatiion in human skeletal muscle. **American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism**, United States, v. 277, n. 4, 1999, p. E733-E741.

WANG, X.; LI, W.; WILLIAMS, M.; TERADA, N.; ALESSI, D.R.; PROUD, C.G. Regulation of elongation factor 2 kinase by p90(RSK1) and p70 S6 kinase. **The EMBO Journal**, England, v. 20, n. 16, 2001, p. 4370-4379.

WANG, X.; PROUD, C.G. The mTOR Pathway in the Control of Protein Synthesis. **Physiology**, England, v. 21, n., 2006, p. 362-369.

WINDER, W.W.; HARDIE, D.G. Inactivation of acetyl-Coa carboxylase and activation of AMP-activated protein kinase in muscle during exercise. **American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism**, United States, v. 270, n. 2 pt 1, 1996, p. E299-E304.

WILSON, C.; HARGREAVES, M.; HOWLETT, KF. Exercise does not alter subcellular localization, but increases phosphorylation of insulin-signaling proteins in human skeletal muscle. **American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism**, United States, v. 290, n. 2, 2006, p. E341-E346.

WONG, T.S.; BOOTH, F.W. Skeletal muscle enlargement with weight-lifting exercise by rats. **Journal Applied of Physiology**, United States, v. 65, n. 2, 1988, p. 950-954.