

Adaptações Fisiológicas e Morfológicas das Mitocôndrias ao Treinamento de *Endurance*

GILMAR MERCÊS DE JESUS

Graduação em Educação Física - Professor da UEFS
UEFS Pós-Graduação em Fisiologia do Exercício - UNEB

ADMILSON SANTOS

Dr. em Educação pela UFBA, Mestre em Educação Física pela Universidade Gama Filho Professor da UFBA e UEFS-
Coordenador do NEFEA/UEFS

RESUMO

A atividade contrátil muscular crônica produz biogênese mitocondrial no músculo esquelético. Essa adaptação resulta em uma significativa mudança no metabolismo, que reflete uma melhora no desempenho aeróbio. Praticar regularmente exercícios induz profundas adaptações fisiológicas no músculo esquelético, sendo uma das mais importantes, o aumento da capacidade da via oxidativa, refletida por incrementos na densidade mitocondrial e na atividade máxima de enzimas do processo mitocondrial de respiração celular. Esse estudo é uma revisão das adaptações no tamanho e no número das mitocôndrias geradas pelo treinamento de *endurance*.

Palavras-chave: mitocôndria, biogênese mitocondrial, treinamento de *endurance*.

ABSTRACT

The chronic contractile muscle activity produces mitochondrial biogenesis in the skeletal muscle. This adaptation results in a significant change in the metabolism that generates improvements in the aerobic performance. Regular physical exercises produce physiological adaptations in the skeletal muscle. One of the most important adaptations is the increase in the capacity of the oxidative pathways which is produced by increasing the mitochondrial density and in the maximal activity of enzymes of the mitochondrial process of cellular respiration. This article is a review study of the adaptations in the size and number of the mitochondria generated by *endurance* training.

Keywords: mitochondria, mitochondrial biogenesis, *endurance* training

RESUMEN

La actividad contráctil muscular crónica produce la biogénesis mitocondrial en el músculo esquelético. Esta adaptación resulta en significativo cambio en el metabolismo, que refleje mejorías en el desempeño aeróbico. Hacer regularmente ejercicios conduce a profundas adaptaciones fisiológicas en el músculo esquelético, y una de las más importantes, que ocurre con el aumento de la capacidad de la vía oxidativa, es reflejada por incrementos en la densidad mitocondrial y en la actividad máxima de enzimas del proceso mitocondrial de respiración celular. Ese estudio es una revisión de las adaptaciones en lo tamaño y en el número de mitocondrias generadas por lo entrenamiento de *endurance*.

Palabras clave: Mitocondria, biogénesis mitocondrial, entrenamiento de *endurance*.

O presente estudo trata de uma revisão bibliográfica sobre as adaptações fisiológicas e morfológicas das mitocôndrias, especialmente tamanho e número, em resposta ao treinamento com exercícios de *endurance*.

É consenso na literatura científica que praticar regularmente exercícios físicos induz profundas adaptações fisiológicas no músculo esquelético, sendo uma das mais importantes o aumento da capacidade da via oxidativa, que é refletida por incrementos na densidade mitocondrial e na atividade máxima de enzimas do processo mitocondrial de respiração celular¹²³⁴⁵⁶⁷⁸⁹.

As mitocôndrias são organelas celulares presentes em todas as células eucarióticas e têm como finalidade principal converter energia em uma forma biologicamente utilizável nas variadas reações celulares, sendo responsáveis exclusivas pelo processo de respiração celular¹⁰. Em tamanho e forma, as mitocôndrias são muito semelhantes a bactérias, possuindo um processo de replicação similar ao destes seres, por bipartição¹⁰. Na maioria das células o processo de replicação do material genético mitocondrial e a divisão da mitocôndria ocorrem ao longo do ciclo celular¹⁰. Este não é o caso da célula muscular, pois trata-se de uma célula especializada sem a capacidade de divisão em situações normais. Isto ressalta a existência de um fator externo que sinaliza a replicação do material genético da mitocôndria e a divisão desta organela. Assim, qual o processo fisiológico que explica o aumento do número e do tamanho das mitocôndrias em resposta ao treinamento de *endurance*? E, qual é o estímulo fisiológico do treinamento responsável por desencadear esse processo?

De forma simplificada, a atividade contrátil muscular crônica produz biogênese mitocondrial no músculo¹¹. Os efeitos do treinamento de *endurance* podem ser descritos em relação às adaptações sistêmicas, bioquímicas e também no tipo de fibra muscular e tecido conjuntivo¹². Todas essas adaptações estão envolvidas com o aumento da capacidade do músculo de gerar ATP^{9 12 13 14}.

Uma vez que modificações morfológicas e fisiológicas nas mitocôndrias, ocasionadas pelo treinamento com exercícios de *endurance*, influenciam diretamente o desempenho aeróbio dos indivíduos¹⁵, torna-se importante o esclarecimento dos detalhes dessa temática para os profissionais de Educação Física dedicados à prescrição de programas de treinamento, fundamentados em princípios científicos, para a obtenção dos melhores resultados em termos de desempenho físico.

Assim, a investigação tem como objetivo principal identificar o processo fisiológico que explica o aumento no tamanho e no número das mitocôndrias, em resposta ao treinamento com exercícios de *endurance* e o estímulo específico responsável por desencadear esse processo.

Mitocôndria: características principais da organela, aspectos evolutivos e estruturais

Na ausência da mitocôndria, as células animais seriam anaeróbias, dependendo da pouco eficiente glicólise anaeróbia para a produção energética. Existem evidências de que bactérias atuais produzem energia de forma similar à mitocôndria, o que faz avançar a teoria da descendência das células eucarióticas atuais de seres anaeróbios primitivos¹⁰. A partir de certo momento na escala temporal da evolução, bactérias aeróbias foram englobadas e passaram a conferir à célula hospedeira a capacidade para utilização de oxigênio na produção de energia para as suas reações¹⁰.

As mitocôndrias exibem numerosas semelhanças com células procarióticas de vida livre. Em tamanho e forma, são muito parecidas com bactérias. Possuem DNA próprio, identificado como um filamento circular¹⁶, capacidade de síntese protéica, além de se dividirem por bipartição, processo comum às bactérias¹⁰.

Andersson et al. (1998: 17) descreveu a seqüência genética completa do parasita intracelular obrigatório *Rickettsia Prowazekii*, agente causador da epidemia de Tifo, e encontrou que o perfil funcional dos genes do parasita apresenta semelhanças com os genes da mitocôndria: uma série completa de genes codificando os componentes do Ciclo do Ácido Cítrico e da Cadeia de Transporte de Elétrons, dentre outros aspectos. Dessa forma, concluiu que a produção de energia na *Rickettsia Prowazekii* é igual à da mitocôndria e, a partir de análises filogenéticas, indicou que a *Rickettsia Prowazekii* é mais intimamente relacionada à mitocôndria, mais do que alguns micróbios estudados até então¹⁷.

As mitocôndrias são fundamentais para o metabolismo energético na maioria dos eucariotos. Durante a origem simbiótica da organela, centenas de genes foram transferidos do genoma desta para o núcleo¹⁸. Isso tornou a mitocôndria dependente de numerosas proteínas codificadas pelo genoma celular para a realização de suas funções, incluindo a própria via oxidativa e seu processo de replicação. Em contrapartida, a célula hospedeira tornou-se dependente da energia gerada pela mitocôndria. O advento da mitocôndria está associado à especialização da membrana plasmática, permitindo a evolução das células eucarióticas¹⁰.

Mecanismo mitocondrial de produção de energia

A via pela qual as mitocôndrias e, até mesmo bactérias, mobilizam energia para seus propósitos biológicos, é dirigida pelo processo de acoplamento quimiosmótico, em que se utiliza a energia proveniente dos nutrientes para acionar bombas de prótons em uma movimentação entre as membranas mitocondriais¹⁰. Esse movimento produz um gradi-

ente eletroquímico de prótons através da membrana, utilizado para viabilizar as reações dependentes de energia¹⁰.

A produção de ATP ocorre no interior das mitocôndrias e envolve três vias metabólicas cooperativas, que são o Ciclo do Ácido Cítrico (Ciclo de Krebs), a Cadeia de Transporte de Elétrons (Cadeia Respiratória) e a Oxidação Beta¹⁴.

O Ciclo do Ácido Cítrico tem como objetivo principal terminar a oxidação de carboidratos, lipídios e proteínas¹⁴. É iniciado com o Piruvato originário, principalmente, como um produto da glicólise dos carboidratos no citoplasma, e produz CO₂ e elétrons que são levados à Cadeia Respiratória para a produção aeróbia de ATP¹⁴. E ainda, a Oxidação Beta, via importante na degradação de ácidos graxos, fornece Acetil CoA para o Ciclo de Krebs e prótons e elétrons para o processo quimiosmótico de ressíntese de ATP na Cadeia Respiratória.

O exercício físico, de acordo com Powers e Howley (2000: 14), representa um desafio às vias de produção de energia do músculo exercitado, indicando que “durante um exercício intenso o gasto energético total do organismo pode ser de quinze a vinte e cinco vezes o gasto energético de repouso”. Essa maior produção de energia provê ATP para os músculos em atividade^{12 14}.

Como observado, a produção de energia aeróbia ocorre nas mitocôndrias. Portanto, conforme Wilmore e Costill (2001: 14), “não é surpreendente que o treinamento aeróbio também induza alterações da função mitocondrial que melhoram a capacidade de produção de ATP das fibras musculares”. Isso é ainda reforçado com a afirmação de que a capacidade da mitocôndria de utilizar oxigênio para a produção de energia está relacionada ao seu número, tamanho e capacidade oxidativa, todas características contribuintes para o incremento do desempenho aeróbio¹⁴.

Efeitos fisiológicos do treinamento de *endurance*

Os efeitos do treinamento de *endurance* podem ser descritos em relação às adaptações sistêmicas, bioquímicas e também no tipo de fibra muscular e tecido conjuntivo¹². Todas essas adaptações estão envolvidas com o aumento da capacidade do músculo em gerar ATP^{9 12 13 14}.

Assim, as adaptações bioquímicas podem ser destacadas por: 1) uma maior concentração de mioglobina, melhorando o fornecimento de oxigênio para as mitocôndrias; 2) uma oxidação mais eficiente de glicogênio, por conta de um aumento no tamanho das mitocôndrias^{1 2 19} e 3) oxidação mais eficiente de lipídios^{20 21 22}, devendo-se basicamente a maiores estoques lipídicos musculares encontrados em humanos após o treinamento de *endurance*⁴. Isto contribui para o melhor desempenho de *endurance*, com a preserva-

ção de glicogênio^{23 24 25} e o aumento na atividade máxima das enzimas oxidativas^{3 4 5 6 7 8}.

As adaptações ao treinamento de *endurance* revelam-se, ainda, nas alterações nos tipos de fibras musculares, principalmente das fibras de contração lenta (Tipo I) que, em resposta ao estímulo do treinamento de *endurance*, tornam-se de 7% a 22% maiores em comparação com as de contração rápida²⁶. Além disso, pode haver uma conversão das fibras do Tipo IIb (glicolíticas rápidas) para o tipo IIa (glicolíticas oxidativas rápidas)¹².

As alterações sistêmicas resultantes do treinamento de *endurance* podem ser resumidas em uma hipertrofia cardíaca, com maior cavidade ventricular, maior volume sistólico, por uma maior capacidade de enchimento do ventrículo esquerdo, menor frequência cardíaca submáxima, aumento do volume sanguíneo e da concentração de hemoglobina e uma maior densidade capilar na musculatura exercitada^{9 12 13}. Enfim, as adaptações ocasionadas pelo treinamento de *endurance* favorecem uma transição mais rápida entre o estado de repouso e o exercício¹⁴.

Muitas dessas adaptações estão sustentadas em alterações bioquímicas e estruturais da célula muscular. Nesse ponto, alterações típicas ao treinamento de *endurance* são as sofridas pelas mitocôndrias, que têm seu número e tamanho aumentados, além do incremento em sua capacidade oxidativa, provinda do aumento na atividade máxima de suas enzimas¹⁵.

A literatura científica é consensual no que diz respeito às adaptações fisiológicas e morfológicas das mitocôndrias, principalmente no que diz respeito ao aumento no número, tamanho e capacidade oxidativa destas organelas em resposta ao treinamento de *endurance*^{7 8 15 27 28 29 30 31}. Estudos em modelos animais e humanos atestam essas adaptações^{32 33 34}.

De acordo com Alberts (1997: 10), “as mitocôndrias nunca são formadas de novo”, são originadas pela divisão de uma já existente. A observação de células vivas indica que essas organelas não só se dividem como também se fundem umas às outras. “Em média, entretanto, cada organela deve dobrar a sua massa e então se dividir ao meio uma vez a cada geração celular”. Assim, o número de mitocôndrias nas células pode ser aumentado em até dez vezes diante de um estímulo de contração muscular prolongado¹⁰.

É importante considerar as evidências que sugerem a existência de populações mitocondriais morfológica e bioquimicamente diferentes no músculo esquelético e cardíaco, com respostas diferenciadas ao treinamento de *endurance*³⁵. Duas frações mitocondriais foram isoladas do músculo esquelético, a porção intermiofibrilar (IMF), localizada entre as miofibrilas, e a porção subsarcolêmica (SS), localizada próximo ao sarcolema. A fração mitocondrial subsarcolêmica constitui 10-15% do volume total de mitocôndrias e, quase invariavelmente, adapta-se mais facilmente a variações no uso

ou desuso do músculo^{4 36 37 38 39} ✓

Estímulo que desencadeia o aumento do tamanho e do número das mitocôndrias em resposta ao treinamento de *endurance*

O processo de biogênese mitocondrial em resposta à atividade contrátil muscular requer uma ação conjunta dos genomas mitocondrial e nuclear¹¹.

A atividade contrátil inicia uma série de eventos fisiológicos e bioquímicos que levam à biogênese da mitocôndria. Esta é iniciada com um sinal, que tem sua magnitude relacionada à intensidade e à duração do estímulo contrátil. É proposto que o exercício de *endurance* provoca um maior estímulo à biogênese da organela. Esse sinal influencia a ativação ou inibição de fatores de transcrição, o que afeta a taxa de transcrição do material genético, influencia a ativação de fatores de estabilidade do RNA mensageiro (mRNA), altera a eficiência da tradução e a cinética mitocondrial de importação de proteínas e, ainda, pode ter um efeito mais direto sobre a mitocôndria, iniciando a replicação ou transcrição do DNA mitocondrial (mtDNA) ou ter um efeito direto sobre a tradução do RNA mitocondrial (mtRNA) e na montagem de enzimas¹¹.

No início da atividade contrátil ocorrem rápidos eventos que podem constituir parte do processo de sinalização inicial ligado à síntese de proteínas e lipídios¹¹. No entanto, em relação à biogênese mitocondrial, os eventos sustentados por evidências experimentais, senão os mais importantes, são a sinalização do Cálcio e do ATP¹¹.

Quando liberado pelo retículo sarcoplasmático, o Cálcio permite, na fibra muscular, a interação entre a actina e a miosina, sendo também reconhecido como um importante segundo mensageiro em variados tipos de células⁴⁰, incluindo a célula muscular^{41 42}. Elevações na concentração citosólica de Cálcio podem ativar algumas quinases (calmodulina quinase II, proteína quinase C - PKC) e fosfatases que, finalmente, transmitem seus sinais para o núcleo, alterando a taxa de transcrição de genes. Aumentos no Cálcio citosólico influenciam diretamente a taxa de respiração mitocondrial⁴³. Isso ocorre via ativação de desidrogenases, que requerem Cálcio para a sua atividade⁴⁴.

Assim, o suprimento de ATP mitocondrial, ligado a alterações na homeostase do Cálcio, pode desencadear a indução do sinal de via de tradução, ligado à fosforilação, à transcrição e/ou aos fatores de estabilidade. Desta forma, pode ser indicativo dos eventos de sinalização da atividade contrátil, sendo o Cálcio um provável formador de parte de uma ampla série de sinais que mediam as modificações na síntese dos componentes mitocondriais¹¹.

Com relação ao ATP, o aumento na respiração mitocondrial ou o *déficit* entre a demanda celular de ATP e seu suprimento mitocondrial provê um estímulo para a indução

seqüencial de uma variedade de genes envolvidos na biogênese da mitocôndria¹¹.

Há muitas evidências em relação ao efeito positivo do exercício sobre a ativação de uma variedade de quinases que poderiam estar potencialmente envolvidas na fosforilação de fatores de transcrição¹¹. Entre as quinases ativadas está a PKC⁴⁵ e a proteína quinase 5' - AMP - ativada (AMPK)⁴⁶.

Nesse sentido, Winder et al. (2000: 47) indica evidências do envolvimento da AMPK em associação ao efeito da contração muscular, com algumas das adaptações ao treinamento com exercícios. A AMPK tem sido recentemente implicada como importante chave metabólica no músculo, controlando ambos metabolismo de gorduras e consumo de glicose⁴⁸. É provado que a atividade da AMPK aumenta no músculo de ratos correndo sobre uma esteira e em resposta à estimulação elétrica^{48 49}. As observações de Winder et al. (2000: 47) sugerem que a ativação da AMPK pode estar envolvida na mediação do efeito do exercício sobre algumas adaptações bioquímicas do músculo.

Geralmente, a transcrição celular é regida por proteínas chamadas fatores de transcrição, que se ligam a regiões regulatórias de genes. Os fatores de transcrição implicados na biogênese da mitocôndria incluem o fator nuclear respiratório-1 (NRF-1) e fator nuclear respiratório-2 (NRF-2), sendo o NRF-1 ativador do (mTFA) fator A de transcrição mitocondrial¹¹.

Bergeron et al. (2001: 51) indicam que a AMPK é ativada pelo estresse energético, como a fome e a isquemia⁵⁰, ativada pelo declínio na razão entre ATP e AMP (ATP/AMP) e no conteúdo de fosfocreatina⁵² que ocorrerem normalmente durante o exercício. Concomitantemente, a atividade da AMPK é aumentada durante o exercício no músculo esquelético de roedores⁴⁹ e humanos^{53 54 55}. O consumo de glicose do músculo esquelético é estimulado pela ativação aguda da AMPK por um ativador químico exógeno não específico, AICAR⁵⁶. Estudos recentes sugerem que esse fenômeno pode ser importante para a estimulação do consumo da glicose mediada pela contração^{57 58 59}. A AMPK está localizada no núcleo, sugerindo que essa proteína pode estar envolvida na regulação da expressão genética⁶⁰. Essa hipótese tem sido recentemente confirmada em células hepáticas isoladas, onde a ativação da AMPK foi apresentada por inibir a expressão da enzima ácido graxo sintase e o gene piruvato quinase nos hepatócitos^{61 62}. A ativação crônica de AMPK por AICAR, repetida diariamente durante 4 semanas, para simular o treinamento com exercícios, foi associada com aumentos no conteúdo de GLUT-4 (a isoforma do transportador de glicose mais abundante no músculo esquelético), assim como à atividade das enzimas oxidativas mitocondriais^{47 63}. Esses dados sugerem que repetidas sessões de exercício físico podem gerar adaptações bioquímicas no músculo esquelético através da ativação repetida da AMPK.

O ácido beta-guanadinopropionico (b-GPA) é um análogo da creatina que contribui para o seu transporte no músculo esquelético e inibe a atividade da creatina quinase. Como resultado, quando o b-GPA é adicionado à dieta de ratos, a reserva de creatina fosfato muscular é depletada em mais de 85% e as concentrações de ATP são diminuídas em ~40-50%⁵¹. A alimentação das células do músculo esquelético com b-GPA em estado de estresse energético crônico é tipicamente associada a um número de adaptações do músculo esquelético similares às observadas após o treinamento de *endurance*, tais como aumentos na atividade da citrato sintase e da capacidade oxidativa⁵¹.

Uma hipótese é que o fator nuclear respiratório-1 (NRF-1), fator de transcrição que age sobre uma série de genes nucleares requeridos para a transcrição de proteínas respiratórias, assim como a transcrição e replicação mitocondrial, pode ser um agente-chave no aumento da capacidade oxidativa das células do músculo esquelético em resposta ao estresse energético, tal como o exercício e a alimentação com b-GPA⁵¹.

Complementando, Gordon et al. (2001: 64) conduziram um estudo para identificar o processo regulatório na expressão do mTFA e sua relação com a expressão do mtDNA, durante a biogênese mitocondrial induzida pela atividade contrátil muscular. Seus resultados indicaram que o mTFA parece ser um fator chave, responsável pelo aumento na expressão gênica da mitocôndria e capacidade oxidativa, observada na biogênese mitocondrial induzida pela atividade contrátil do músculo esquelético.

No estudo de Bergeron et al. (2001: 51), foi examinada a hipótese de que o estresse energético crônico provocado pela alimentação com b-GPA ativa a AMPK. Seu estudo apresentou uma forte associação entre a ativação da AMPK muscular, o aumento na atividade do NRF-1 e o aumento na densidade mitocondrial. Estes dados sugerem que a AMPK pode ter um importante papel nas adaptações do músculo ao estresse energético crônico, via regulações na biogênese mitocondrial e expressão de proteínas respiratórias através da ativação do NRF-1. Tais resultados são semelhantes em resposta ao exercício de *endurance*.

Além disso, a ação da AMPK, comprovadamente aumentada no músculo submetido ao estresse do exercício e da estimulação elétrica crônica⁴⁸⁻⁴⁹, está associada a aumentos na atividade de enzimas oxidativas mitocondriais. Isso sugere que repetidas sessões de exercício físico podem gerar adaptações bioquímicas no músculo esquelético através da ativação repetida da AMPK⁴⁷⁻⁶³.

A ativação da AMPK também está associada à fosforilação de fatores de transcrição. Finalmente, o estímulo à biogênese mitocondrial proporcionado pelo treinamento com exercícios de *endurance* produz um sinal que influencia a ativação ou inibição de fatores de transcrição, afetando a taxa de transcrição do material genético ou ainda agindo

mais diretamente na replicação ou transcrição do genoma mitocondrial. Essa sinalização é experimentalmente evidenciada com a ação de segundo mensageiro do Cálcio, liberado durante a contração muscular, e o *déficit* entre a demanda celular e a produção mitocondrial de ATP¹¹.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFIAS

- Alberts B. **Biologia molecular da célula**. 3. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997.
- Andersson SVE, Zomorodipour A, Andersson JO, Sicheritz-Pontén T, Alsmark UCM, Podouwski RM, Naslund AK, Eriksson Ann-Sofie, Winkler HH, Kurland CG. The genome sequence of rickettsia prowazekii and the origin of mitochondria. **Nature** 1998; 296:(12) 133-40.
- Barnard R, Edgerton RV, Peter J. Effects of exercise on skeletal muscle. I: Biochemical and histological properties. **Journal of Applied Physiology** 1970; 28: 762-66.
- Benzi G, Panceri P, Debernardi M, Villa R, Arcelli E, D'Ángelo L, Arrigoni E. Mitochondrial enzymatic adaptation of skeletal muscle to endurance training. **Journal of Applied Physiology** 1975; 38:(4) 565-69.
- Bergeron R, Ren JM, Cadman KS, Moore IK, Perret P, Pypaert M, Young LH, Semenskovich CF, Shulman GI. Chronic activation of AMP kinase results in NRF1 activation and mitochondrial biogenesis. **American Journal of Physiology Endocrinology Metabolism** 2001; 281: E1340-E1346.
- Bergeron R, Russel RR III, Young LH, Ren JM, Marccuci M, Lee A, Shulmann GI. Effect of AMPK activation on muscle glucose metabolism in conscious rats. **American Journal of Physiology Endocrinology Metabolism** 1999; 276: E938-E944.
- Biswas G, Adebajo OA, Freedman BD, Anandatheerthavarada HK, Vijayasarathy C, Zaidi M, Kotlikoff M, Avadhani NG. Retrograde Ca²⁺ signaling in C2C12 skeletal myocytes in response to mitochondrial genetic and metabolic stress: a novel mode of inter-organelle crosstalk. **EMBO J** 1999; 18: 522-33.
- Bizeau ME, Willis WT, Hazel JR. Differential responses to endurance training in subsarcolemmal and intermyofibrillar mitochondria. **Journal of Applied Physiology** 1998; 85:(4) 1270-84.
- Borensztajn J, Rone M, Babirak S, MacGarr J, Oscai L. Effects of exercise on lipoprotein lipase activity in rat heart and skeletal muscle. **American Journal of Physiology** 1975; 29: 394-97.
- Brooks GA, Dubouchaud H, Brown M, Sicurello JP, Butz, CE. Role of mitochondrial lactate dehydrogenase and lactate oxidation in the intracellular lactate shuttle. **Proc natl Acad**

Sci 1999; 96: 1129-34.

Chen ZP, McConell GK, Mitchell BJ, Snow RJ, Canny BJ, Kemp BE. AMPK signaling in contracting human skeletal muscle: acetyl-CoA carboxylase and NO synthase phosphorylation. **American Journal of Physiology Endocrinology Metabolism** 2000; 279: E1202-E1206.

Clayton DA. Nuclear gadgets in mitochondrial DNA replication and transcription. **Trends Biochem Sci** 1991; 16: 107-11.

Costill DL, Coyle E, Dalsky G, Evans W, Fink W, Hoppes D. Effects of elevated plasma FFA and insulin on muscle glycogen usage during exercise. **Journal of Applied Physiology** 1977; 43:(4) 695-99.

Costill DL, Daniels J, Evans W, Fink W, Krahenbuhl G, Saltin B. Skeletal muscle enzymes and fiber composition in male and female track athletes. **Journal of Applied Physiology** 1976; 40:(2) 149-54.

Cruzalegui FH, Bading H. Calcium-regulated protein kinase cascades and their transcription factor targets. **Cell Mol Life Sci** 2000; 57: 407-10.

Dale S, Wilson WA, Edelman AM, Hardie DG. Similar substrate recognition motifs for mammalian AMP-activated protein kinase, higher plant HMG-CoA reductase kinase-A, yeast SNF-1, and mammalian calmodulin-dependent protein kinase I. **FEBS Lett** 1995; 361: 191-5.

Davies KJ, Packer L, Brooks GA. Biochemical adaptation of mitochondria, muscle, and whole-animal respiration to endurance training. **Arch Biochem Biophys** 1981; 209:539-54.

Foretz M, Carling D, Guichard C, Ferre P, Foufelle F. AMP-activated protein kinase inhibits the glucose-activated expression of fatty acid synthase gene in rat hepatocytes. **J Biol Chem** 1998; 273: 14767-71.

Foss ML, Keteyian SJ. **Bases fisiológicas do exercício e do esporte**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

Fujii N, Hayashi T, Hirshman MF, Smith JT, Habinowski SA, Haijser L, Mu J, Ijungqvist O, Birnbaum MJ, Witters LA, Thorell A, Goodyear LJ. Exercise induces isoform-specific increase in 5' - AMP-activated protein kinase activity in human skeletal muscle. **Biochem Biophys Res Commun** 2000; 273: 1150-5.

Gollnick PD, King D. Effects of exercise and training on mitochondrial of rat skeletal muscle. **American Journal of Physiology** 1969; 216: 1502-9.

Gollnick PD. Free fatty acid turnover and availability of substrates as a limiting factor in prolonged exercise. **Ann. NY Acad Sci** 1977; 301: 64-71.

Gordon JW, Rungi AA, Inagaki H, Hood DA. Effects of contractile activity on mitochondrial

transcription factor A expression in skeletal muscle. **American Journal of Physiology** 2001; 90: 389-96.

Green H, Helyar R, Ball-Burnett M, Kowalchuck N, Symon S, Farrance B. Metabolic adaptations to training precede changes in muscle mitochondrial capacity. **Journal of Applied Physiology** 1992; 72:(2) 484-91.

Green H, Jones JS, Ball-Burnett M, Smith D, Livesey J, Farrance BW. Early muscular and metabolic adaptations to prolonged exercise training in man. **Journal of Applied Physiology** 1991; 70:(5) 2032-8.

Hardie DG, Carling D. The AMP-activated protein kinase - fuel gauge of the mammalian cell? **Eur Biochem** 1997; 246: 259-73.

Hickson RC, Rennie MJ, Conlee RK, Winder WW, Holloszy JO. Effects of increased plasma fatty acids on glycogen utilization and endurance. **Journal of Applied Physiology** 1977; 43: 833-869.

HOLLOSZY J.. Effects of exercise on mitochondrial oxygen uptake and respiratory enzyme activity in skeletal muscle. **J Biol Chem** 1967; 242: 2278-82.

Holloszy JO, Coyle EF. Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences. **Journal of Applied Physiology** 1984; 56:(4) 4831-8.

Hood DA. Contractile activity-induced mitochondrial biogenesis in skeletal muscle. **Journal of Applied Physiology** 2001; 90: 1137-57.

Hoppeler H, Luthi P, Claassen H, Weibel ER, Howald H. The ultrastructure of the normal human skeletal muscle. **Pflügers Arch** 1973; 344: 217-32.

Hoppeler H. Exercise-induced ultrastructural changes in skeletal muscle. **Int J Sports Med** 1986; 7: 187-204.

Ihlemann J, Ploug T, Hellsten Y, Galbo H. Effect of tension on contraction-induced glucose transport in rat skeletal muscle. **American Journal of Physiology Endocrinology Metabolism** 1999; 277: E208-E214.

Kavanaugh NI, Ainscow EK, Brand MD. Calcium regulation of oxidative phosphorylation in rat skeletal muscle mitochondria. **Biochim Biohys Acta** 2000; 1457: 57-70.

Krieger DA., Tate CA, McMillin- Wood J, Booth FW. Populations of rat skeletal muscle mitochondria after exercise and immobilization. **Journal of Applied Physiology** 1980; 48: 23-8.

Kubis HP, Haller EA, Wetzel P, Gros G. Adult fast myosin pattern and Ca²⁺ induced slow myosin pattern in primary skeletal muscle culture. **Proc Natl Acad Sci** 1997; 94: 4205-10.

Lawler JM, Powers SK, Visser T, Dijk HV, Kordus MJ, Ji LL. Acute exercise and skeletal muscle antioxidant and metabolic enzymes: effects of fiber type and age. **American**

Journal of Physiology 1993; 265:(6) 1344-R1350.

Leclerc I, Kahn A, Doiron B. The 5' - AMP-activated protein kinase inhibits the transcriptional stimulation by glucose in liver cell, acting through the glucose response complex. **FEBS Lett** 2000; 431: 180-184.

Leek BT, Medaliar SRD, Henry R, Mathieu-Costello O, Richardson RS. Effect of acute exercise on citrate synthase activity in untrained and trained human skeletal muscle. **American Journal of Physiology Regulatory Integrative Comp Physiol** 2001; 280: R441-7.

Liaud MF, Lichtle C, Apt K, Martin W, Cerff R. Compartment-specific isoforms of TPI and GAPDH are imported into diatom mitochondria as a fusion protein: evidence in favor of a mitochondrial origin of the eukariotic glycolytic pathway. **Mol Biol Evol** 2000; 17:(2) 213-23.

McArdle WD, Katch FI, Katch VL. **Fisiologia do exercício: energia, nutrição e desempenho humano**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.

McCallister RM, Reiter BL, Amann JF, Laughlin H. Skeletal muscle biochemical adaptations to exercise training in miniature swine. **Journal of Applied Physiology** 1997; 82:(6) 1862-8.

McCormack JG, Denton RM. Signal transduction by intramitochondrial Ca²⁺ in mammalian energy metabolism. **News Physiol Sci** 1994; 9: 71-6.

Merril GF, Kurth EJ, Hardie DG, Winder WW. AICA riboside increases AMP-activated protein kinase, fatty acid oxidation, and glucose uptake in rat muscle. **American Journal of Physiology Endocrinology Metabolism** 1997; 273: E1107-E1112.

Molé P, Oscai L, Holloszy JO. Adaptation of muscle to exercise: increase in levels of palmitoyl Coa synthetase, carnitine palmitoyl-transferase, and palmitoyl Coa dehydrogenase, and the capacity to oxidize fatty acid. **J Clin Invest** 1971; 50: 2323-30.

Ojuka EO, Nolte LA, Holloszy JO. Increase expression of GLUT-4 and hexokinase in rat epitochlearis muscles exposed to AICAR in vitro. **Journal of Applied Physiology** 2000; 88: 1072-5.

Oscai L, Williams R, Hertig B. Effect of exercise on blood volume. **Journal of Applied Physiology** 1968; 24:(5) 622-4.

Phillips SM, Green HJ, Tarnopolsky MA, Heigenhouser GJF, Grant SM. Progressive effect of endurance training on metabolic adaptations in working skeletal muscle. **American Journal of Physiology Endocrinology Metabolism** 1996; 270:(2) E265-E272.

Ponticos M, Lu QL, Morgan JE, Hardie DG, Partridge TA. Dual regulation of AMP-activated protein kinase provides a novel mechanism for the control of creatine kinase in skeletal muscle. **EMBO J** 1998; 17: 1688-99.

- Powers SK, Howley ET. **Fisiologia do exercício: teoria e aplicação ao condicionamento e ao desempenho**. 3. ed. Manole: São Paulo, 2000.
- Richter EA, Cleland PJ, Rattigan S, Clark MG. Contraction-associated translocation of protein kinase C in rat skeletal muscle. **FEBS Lett** 1987; 217: 232-6.
- Salt I, Celler JW, Hawley SA, Prescott A, Woods A. AMP-activated protein kinase: greater AMP dependence, and preferential nuclear localization, of complexes containing alpha2 isoform. **Biochem J** 1998; 334: 177-87.
- Saltin B. et al. The nature of the training response: Peripheral and central adaptations to one-legged exercise. **Acta Physiologica Scandinavica** 1976; 96: 289-305.
- Siu PM, Donley DA, Bryner RW, Alway SE. Citrate synthase expression and enzyme activity after endurance training in cardiac and skeletal muscles. **Journal of Applied Physiology** 2003; 94:(2) 550-60.
- Spina RJ, Chi MM, Hopkins MG, Nemeth PM, Lowry OH, Holloszy JO. Mitochondrial enzymes increase in muscle in response to 7-10 days of cycle exercise. **Journal of Applied Physiology** 1996; 80:(6) 2250-4.
- Starratt E, Angus D, Hargreaves M. Effect of short-term training on mitochondrial ATP production in human skeletal muscle. **Journal of Applied Physiology** 1999; 86:(2) 450-4.
- Walke W, Staple J, Adams L, Gnegy M, Chanchine K, Goldman D. Calcium-dependent regulation of rat and chick muscle nicotinic acetylcholine receptor (anAChR) gene expression. **J Biol Chem** 1994; 269: 19447-456.
- Wibom R, Hultman E, Johnsson M, Matherei K, Costantin-Teodosiu D, Schantz PG. Adaptation of mitochondrial ATP production in human skeletal muscle to endurance training and detraining. **Journal of Applied Physiology** 1992; 73:(5) 2004-10.
- Wilmore JH, Costill DL. **Fisiologia do esporte e do exercício**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2001.
- Winder WW, Hardie DG. AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch: possible roles in type 2 diabetes. **American Journal of Physiology Endocrinology Metabolism** 1999; 277: E1-E10.
- Winder WW, Hardie DG. Inactivation of acetyl-CoA-carboxylase and activation of AMP-activated protein kinase in muscle during exercise. **American Journal of Physiology Endocrinology Metabolism** 1996; 270: E299-E304.
- Winder WW, Holmes BF, Rubink DS, Jensen EB, Chen M, Holloszy JO. Activation of AMP-activated protein kinase increases mitochondrial enzymes in skeletal muscle. **Journal of Applied Physiology** 2000; 88:(6) 2219-26.
- Winder WW. Malonyl-CoA-regulator of fatty acid oxidation in muscle during exercise.

Exerc Sport Sci Rev 1998; 26: 117-132.

Wojtaszewski JFP, Nielsen P, Hansen BF, Richter EA, Kiens B. Isoform specific and exercise intensity-dependent activation of 5' - AMP-activated protein kinase in human skeletal muscle. **J Physiol** 2000; 528: 221-6.