

**VIAS DE SINALIZAÇÃO
CELULAR ENVOLVIDAS NO
CRESCIMENTO E
MANUTENÇÃO DO
MÚSCULO ESTRIADO
ESQUELÉTICO**

**CELL SIGNALING PATHWAYS INVOLVED IN
THE GROWTH AND MAINTENANCE OF
STRIATED SKELETAL MUSCLE**

Veridiana Carvalho dos Santos
UEM
veridianacs@live.com

Ivan José Vechetti Júnior
University of Kentucky, UK, Estados Unidos
ivan.vechetti@uky.edu

Debora de Mello Gonçalves Sant'Ana
UEM - Universidade Estadual De Maringá
dmgsana@uem.br

Fernanda Losi Alves de Almeida
UEM - Universidade Estadual De Maringá
flaalmeida@uem.br

Resumo

O músculo estriado esquelético está envolvido com várias atividades, como locomoção, respiração e metabolismo energético. Para isso, uma rede de vias de sinalização interage durante a manutenção e integridade da massa muscular para garantir e evitar processos que resultem em anabolismo ou catabolismo excessivo. Mediante lesões musculares, esse tecido possui capacidade de regeneração pela ativação de células satélites, que desencadeiam uma cascata de sinalização molecular semelhante à observada na miogênese embrionária. Outros fatores, como os fatores de crescimento, os microRNAs e fatores epigenéticos também participam desse processo de regeneração e do crescimento muscular por hipertrofia. Estudos identificando os mecanismos de regulação e a interação das vias de sinalização do músculo estriado esquelético podem auxiliar no desenvolvimento de futuras terapias gênicas mediante condições patológicas.

Palavras-chave: Fatores miogênicos, miogênese, células satélites.

Abstract

Striated skeletal muscle is involved with various activities, such as locomotion, breathing, and energy metabolism. For this, a signaling network interacts during the maintenance and integrity of muscle mass to ensure and avoid processes that result in anabolism or excessive catabolism. Through muscle injuries, this tissue has regenerative capacity by the activation of satellite cells, which trigger a cascade of molecular regulation similar that observed in embryonic myogenesis. Other factors, such as growth factors, microRNAs and epigenetic factors also participate in this process of regeneration and muscle growth by hypertrophy. Studies identifying the mechanisms of regulation and the interaction of skeletal muscle signaling pathways may assist in the development of future gene therapies by pathological conditions.

Key-words: Myogenic factors, Myogenesis, satellite cells.

INTRODUÇÃO

Nos humanos, o músculo estriado esquelético representa, aproximadamente, 40% da

massa corporal, possuindo funções vitais à sobrevivência, como locomoção e metabolismo energético (revisado por SUH; JUNG; LEE, 2018).

Adicionalmente, esse tipo de músculo possui uma capacidade única, a plasticidade, que o permite se adaptar a diversas condições, como crescimento e atrofia, mediante condições normais e patológicas (revisado por BRAUN e GAUTEL, 2011; BUCKINGHAM e RIGBY, 2014). Essa característica ocorre especialmente devido à presença de células satélites (SCs, do inglês *satellite cell*) que se localizam entre o sarcolema e a lâmina basal da fibra muscular. Essas células permanecem em um estado quiescente e são ativadas durante o crescimento muscular e em casos de lesão. Nesse último caso, as fibras musculares lesionadas iniciam um processo de regeneração, dependente das células satélites ativadas, as quais se diferenciam e se fundem a miofibras pré-existentes (RUDNICKI et al., 2013).

A identificação das SCs pode ser realizada através de várias técnicas, entre as quais a análise da expressão de marcadores moleculares nucleares e de superfície, especialmente os componentes da família *Paired box protein*, como o Pax7 e Pax3 (SEALE et al., 2000). Quando ativadas, essas proteínas desencadeiam a expressão dos fatores de regulação miogênica (MRFs, do inglês *Myogenic Regulatory Factor*), como *Myf5* e *MyoD*, que estimulam a transcrição de genes músculo específicos durante a miogênese, crescimento e regeneração (BENTZINGER; WANG; RUDNICKI, 2012; revisado por ROSSI e MESSINA, 2014).

Durante a regeneração, o IGF-1, estimula a proliferação e diferenciação das SCs, além de ativar a via de sinalização PI3K/Akt, conservada entre os mamíferos, e que possui efeito anabólico no músculo estriado esquelético (ROMMEL et al., 2001). O Akt, também conhecida como proteína quinase B, por sua vez, controla tanto as vias de síntese, através da proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), quanto as vias de degradação proteica, através dos fatores de transcrição da família FoxO (Revisado por SCHIAFFINO e MAMMUCARI, 2011). A interrelação dessas vias, apesar de complexa, associado a vários outros sistemas de síntese e degradação, como os sistemas proteolíticos, quando em equilíbrio, garante a manutenção da massa muscular, sem iniciar um processo de anabolismo ou catabolismo (MCCARTHY E ESSER, 2010; RUDAR; FIOROTTO; DAVIS, 2018).

Estudos recentes mostram que a expressão dos MRFs pode ser regulada pós-transcricionalmente pelos microRNAs (miRNAs) (revisado por BARTEL, 2004; LEE, 1993), dentre os quais estão aqueles específicos do músculo esquelético (*myomiRs*), pois podem estimular ou reprimir a miogênese, bem como a progressão do ciclo celular e diferenciação

muscular (revisado por CACCHIARELLI et al., 2011).

Modificações na cromatina podem ocorrer através de enzimas que promovem sua metilação, desacetilação e/ou a ubiquitinação, resultando em uma reprogramação epigenética dos promotores musculares em vários estágios da miogênese ou regeneração muscular (revisado por MCGEE e WALDER, 2017) e na concepção de memória epigenética, a qual pode ser desenvolvida mediante a prática de exercícios e uso de suplementos (SEABORNE et al., 2018).

Nesse sentido, é notável a complexidade das regulações moleculares para a manutenção do músculo estriado esquelético e quão necessário se faz a compreensão desses mecanismos a fim de facilitar as futuras intervenções da terapia gênica e biotecnologia mediante as patologias.

Assim, o objetivo desse trabalho foi elaborar uma revisão de literatura sobre as principais vias de sinalização envolvidas com o crescimento, manutenção e adaptação do músculo estriado esquelético a diferentes estímulos.

DESENVOLVIMENTO

A presente revisão bibliográfica sobre o tema músculo estriado esquelético foi realizada utilizando-se as palavras-chave desse trabalho nas bases de dados *PubMed*, *Web of Science*, SCIELO, MEDLINE, LILACS e *Google* acadêmico, com a finalidade de reunir e comparar as informações nas fontes consultadas.

Miogênese e Fatores de regulação miogênica

A origem dos músculos estriados esqueléticos ocorre durante o desenvolvimento embrionário, logo após a gastrulação, especificamente após a neurulação. As células mesodérmicas se organizam e formam o mesoderma da placa lateral, o mesoderma paraxial (MP) e o mesoderma intermediário. O MP, também denominado pré-somítico, é o progenitor dos músculos estriados esqueléticos. Caudalmente à futura região cervical do embrião, o MP segmenta-se, na direção rostro-caudal, formando blocos de células mesodérmicas conhecidos como somitos, nos quais ocorrerá a especificação da linhagem muscular durante a miogênese (revisado por CHAL e PORQUIE, 2017; CHANG e KIOUSSI, 2018).

O MP é composto por duas fileiras bilaterais de células dispostas ao redor da notocorda e do tubo neural. A parte não-segmentada origina os músculos craniofaciais e cardíacos, e os demais músculos esqueléticos do tronco e dos membros originam-se do MP segmentado nos

somitó (revisado por RANDOLPH e PAVLATH, 2015).

A determinação e diferenciação de cada célula mesodérmica depende diretamente de moléculas sinalizadoras extracelulares, incluindo Wnts, *Retinoic acid* (RA), *Sonic Hedgehog Homolog* (SHH), *Fibroblast Growth Factor* (FGF) e *Bone Morphogenetic Proteins* (BMPs). Essas moléculas são secretadas a partir do tubo neural, notocorda e ectoderma, ativando os fatores de transcrição relacionados às vias de sinalização para a especificação das células miogênicas (BORYCKI e EMERSON, 2000; BAILEY; HOLOWACZ; LASSAR, 2001) que passam a ser denominadas mioblastos.

Os mioblastos, morfologicamente, são células fusiformes que possuem um único núcleo em posição central. Possuem alta capacidade proliferativa e migram para as regiões onde os músculos esqueléticos deverão se formar para iniciar seu alinhamento. Uma vez alinhados, esses mioblastos iniciam o processo de fusão entre si, originando miotubos multinucleados que se diferenciam em fibras musculares maduras. A formação dos miotubos ocorre em duas etapas distintas. Inicialmente, formam-se os miotubos primários, a partir de uma população de mioblastos embrionários, que se diferenciam nas fibras musculares primárias. Essas fibras servem de suporte para o alinhamento e fusão de uma segunda população de mioblastos, denominados fetais, que se fundem formando os miotubos secundários, os quais se diferenciam nas fibras secundárias (revisado por DAL PAI SILVA; DAL PAI; CARVALHO, 2005).

As etapas de proliferação e diferenciação dos mioblastos são diretamente dependentes dos fatores de regulação miogênica (MRFs, do inglês, *Myogenic regulatory factors*), como a MyoD, Myf5, Miogenina (Myog), e o MRF4. Os MRFs compartilham um domínio conhecido como *basic Helix-Loop-Helix* (bHLH) e reconhecem, através de seu domínio básico, uma sequência consenso no DNA conhecida como E-box (5'-CANNTG-3'), presente na região promotora da maioria dos genes músculo-específicos (LASSAR et al., 1989; MURRE et al., 1989; BLACKWELL e WEINTRAUB, 1990). A região *Helix-Loop-Helix* dos MRFs constitui o domínio de ligação dessa molécula com proteínas E, como E12 e E47 (MURRE et al., 1989). A ligação do heterodímero MRF-proteína E ou de homodímeros dos MRFs à sequência E-box ativa a transcrição de genes músculo-específicos, levando à sua expressão (MURRE et al., 1989, 1994; LASSAR et al., 1991).

A expressão de MyoD e Myf5 determina o comprometimento das células somáticas em formar os mioblastos e controlam a sua proliferação, enquanto Myog e MRF4 controlam a

diferenciação dos mioblastos emmiotubose, desses, em fibras musculares maduras (revisado por CHANG e KIOUSSI, 2018).

Alguns mioblastos não se fundem durante a miogênese e permanecem em estado quiescente, sendo denominados mioblastos adultos, indiferenciados ou células satélites (SC, inglês *satellitecell*), as quais participam dos processos de crescimento e regeneração muscular (revisado por DAL PAI-SILVA e CARVALHO, 2007).

Células satélites

As células satélites (SCs, do inglês *satellitecell*), derivadas dos somitos, são assim denominadas devido a sua íntima associação com a membrana plasmática das fibras musculares maduras, localizando-se entre o sarcolema e a lâmina basal dessas células (YIN; PRICE; RUDNICKI, 2013). Morfologicamente, são células que possuem poucas organelas, núcleo pequeno e cromatina condensada, caracterizando sua quiescência e estado transcrricional inativo (SCHULTZ; GIBSON; CHAMPION, 1978).

Além da microscopia, a identificação das SCs pode ser realizada através da análise da expressão de marcadores moleculares nucleares e de superfície, especialmente os componentes da família *Paired box protein*, como Pax7 e Pax3 (SEALE et al., 2000). Estudos tem demonstrado haver especificidade e conservação da expressão desses marcadores em todas as SCs quiescentes e proliferativas em diversas espécies, como seres humanos, camundongos, aves, répteis e peixes (SEALE et al., 2000; MCLOON e WIRTSCHAFTER, 2003; HAMMOND et al., 2007).

A quantidade de células satélites varia entre os tipos de fibras musculares, fases do desenvolvimento e espécies, indicando uma possível heterogeneidade na população dessas células em diferentes fibras. Há uma concentração das SCs nas extremidades das fibras musculares, favorecendo o crescimento, nas regiões perissinápticas e próximo aos capilares (revisado por YIN; PRICE; RUDNICKI, 2013).

As SCs quiescentes podem ser ativadas, por estímulos específicos, passando por várias divisões mitóticas. Devida à sua capacidade de auto-renovação, as SCs são consideradas células-tronco miogênicas (MOSS e LEBLOND, 1971 apud SNIJDERS et al., 2015).

A ativação, proliferação e diferenciação das SCs é controlada por vários fatores, entre os quais estão os MRFs. Nesse sentido, as SCs podem ser subclassificadas de acordo com a expressão de Myf5, um marcador miogênico. As SCs, que nunca manifestaram a expressão de Myf5, são consideradas células-tronco satélites, que se dividem simetricamente, originando

duas células filhas idênticas à SC mãe, mantendo o nicho de células satélites e auxiliando no processo de crescimento e regeneração muscular a longo prazo. Já as SCs que já expressaram Myf5, são consideradas SC miogênicas e sofrem um processo de divisão celular assimétrico, originando uma célula filha que não expressa Myf5 (SC tronco) e outra na qual esse fator já foi expresso (SC miogênica). As SCs miogênicas estão comprometidas com a diferenciação durante o crescimento e regeneração muscular (YIN; PRICE; RUDNICKI, 2013).

A proliferação e diferenciação das SCs em adultos estão diretamente associadas à capacidade de regeneração do músculo estriado esquelético, sendo esse processo uma resposta a lesões musculares promovidas, por exemplo, por exercícios intensos ou defeitos genéticos, como as distrofias musculares. Essas lesões musculares são caracterizadas pela necrose das fibras musculares e intensa resposta inflamatória (revisado por YIN; PRICE; RUDNICKI, 2013; CHAL e POURQUIÉ, 2017).

Crescimento muscular

O processo de crescimento muscular pós-natal pode ocorrer através de dois processos distintos entre si, a hipertrofia e a hiperplasia, com a participação das SCs. Em ambos os casos, as SCs quiescentes são ativadas, iniciam vários ciclos de proliferação e passam a ser denominadas células precursoras miogênicas (MPCs) ou mioblastos adultos. Na hipertrofia, esses mioblastos se fundem à fibra muscular pré-existente, resultando em um aumento na quantidade de núcleos e aumento na síntese de miofibrilas. O aumento na síntese de proteínas musculares promove o aumento no diâmetro da fibra muscular, caracterizando a hipertrofia. Na hiperplasia, os mioblastos sofrem fusão entre si, formando miotubos multinucleados que se diferenciam em fibras musculares maduras. Nos mamíferos, a hiperplasia ocorre durante a vida pré-natal e cessa em um curto período após o desenvolvimento embrionário; na vida pós-natal, o crescimento muscular ocorre, exclusivamente, por hipertrofia (revisado por DAL PAI SILVA; DAL PAI; CARVALHO, 2005) (Figura 1).

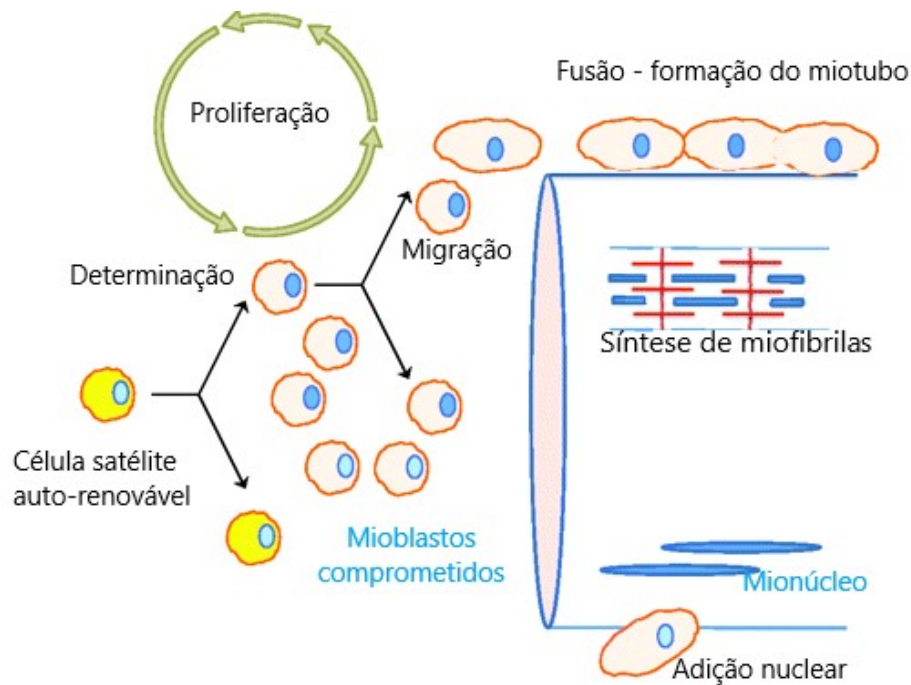


Figura 1. Esquema ilustrando os mecanismos de crescimento muscular. As células satélites ativadas passam por divisões celulares assimétricas, nas quais uma célula filha permanece como célula satélite e a outra é determinada a contribuir com o crescimento muscular, passando a se chamar mioblasto. Os mioblastos migram para destinos específicos, podendo se alinhar sobre uma fibra preexistente e sofrer fusão entre si, para formar um novo miotubo que se diferencia em uma nova fibra muscular (hiperplasia). Outros mioblastos (núcleos) podem ser internalizados à fibra preexistente, para aumentar a síntese de miofibrilas, aumentando o diâmetro da fibra (hipertrofia) (Adaptado de JOHNSTON; BOWER; MACQUEEN, 2011).

O processo de aumento de massa muscular, por meio da hipertrofia, nos mamíferos pode ser consequência de um estímulo fisiológico, como sobrecarga de exercícios de resistência, ou modulações endócrinas, como uso de hormônios esteroides anabolizantes ou do crescimento (revisado por DAL PAI SILVA; DAL PAI; CARVALHO, 2005).

Durante o crescimento muscular ocorre a retomada dos eventos observados durante a miogênese. Alguns autores subdividem a miogênese em quatro estágios: embrionária (ou primária), fetal (ou secundária), neonatal e adulta. As miogêneses embrionária e fetal ocorrem na vida pré-natal e são caracterizadas pelo aumento no número de fibras musculares primárias e secundárias, respectivamente, por hiperplasia. Na miogênese neonatal ocorre a especificação dos tipos de fibras musculares. A miogênese adulta (pós-natal) é responsável pela homeostase da musculatura esquelética, ocorrendo pela ação das SCs. Nesse período, a ativação das SCs contribui para o crescimento hipertrófico e a regeneração muscular (Revisado por CHAL e POURQUIÉ, 2017).

De modo semelhante, no caso de lesões ou qualquer dano às fibras musculares, associados a estímulos de fatores de crescimentos, as SCs também são ativadas, iniciando sua proliferação e fusão à fibra muscular lesionada, caracterizando a regeneração muscular (ALLOUH; YABLONKA-REUVENI; ROSSER, 2008).

Regeneração muscular

O músculo estriado esquelético se encontra em constante atividade uma vez que suas funções, como locomoção, respiração e metabolismo energético, são vitais à sobrevivência dos seres humanos, sendo esse vulnerável a micro e macrolesões cotidianas, como traumas mecânicos, estresse térmico, agentes miotóxicos, isquemia, lesões nervosas e outras condições patológicas. A causa mais comum de injúria muscular é o trauma mecânico. Nessas lesões, o sarcolema e a lâmina basal perdem a sua integridade, levando a um influxo de cálcio na fibra lesionada, com degradação de proteínas musculares (catabolismo) e necrose (Revisado por YANG e HU, 2018).

Em condições não patológicas, as fibras musculares podem ser regeneradas, tendo todas as suas funções restauradas. O processo de regeneração muscular é mediado pelas SCs que, em resposta a estímulos, como exercícios e traumas, são ativadas, retomando seu ciclo celular para proliferação e posterior diferenciação em novos miotubos ou fusão às fibras danificadas para reparar a lesão (Revisado por YANG e HU, 2018).

A regeneração muscular pode ser dividida em algumas etapas: necrose da fibra muscular lesionada, ativação das SCs quiescentes, proliferação das SCs ativadas, diferenciação das SCs em novos miotubos e maturação e remodelação das fibras musculares recém-formadas. Em todas essas etapas, são observadas inflamação aguda e presença de células do sistema Imune (Revisado por YANG e HU, 2018).

Na fase inicial da regeneração muscular, as fibras lesionadas sofrem necrose em resposta ao trauma. O sarcolema é danificado e o conteúdo celular e fatores quimiotáticos são liberados na matriz extracelular, induzindo a infiltração de células inflamatórias. Essas células auxiliam na limpeza das fibras danificadas no local da lesão e secretam vários tipos de citocinas para recrutar mais células imunes. Essas células podem desencadear a ativação, proliferação e diferenciação das SCs (Revisado por YANG e HU, 2018).

Uma vez expostas ao ambiente da lesão, as SCs quiescentes são ativadas e passam por vários ciclos de divisão celular, estágio no qual podem ser denominadas de células precursoras miogênicas (MPCs) ou mioblastos adultos. O controle dessa proliferação se dá

pela alta expressão dos MRFs MyoD e Myf5. O destino dos mioblastos depende do tipo de lesão sofrida pela fibra muscular (Revisado por YANG e HU, 2018). Se esse miotrauma for adaptativo, como o exercício físico, os mioblastos migram para a região danificada e fundem-se à fibra muscular pré-existente para reparar o local da microlesão e/ou adicionar núcleos para ampliar a taxa de síntese proteica (hipertrofia). Porém, em situações de miotraumas severos em que ocorre necrose das fibras, por ação de miotoxinas e distrofias musculares, por exemplo, os mioblastos poderão se alinhar e fundir-se entre si, para formar uma nova fibra muscular (revisado por CHARGÈ e RUDNICKI, 2004). Nesses processos, a diferenciação dos mioblastos é controlada pela expressão dos MRFs Miogenina e MRF4. Em seguida, as fibras musculares reparadas ou recém-formadas crescem e se tornam semelhantes às fibras originais. Devido a sua capacidade de divisão celular assimétrica, mencionada anteriormente, parte das SCs ativadas pode retornar à quiescência e reabastecer a população original para uma futura necessidade de regeneração (Revisado por YANG e HU, 2018) (Figura 2).

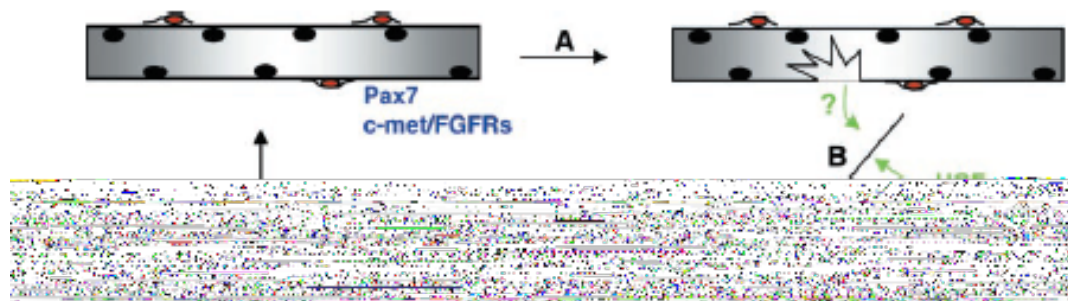


Figura 2. Representação dos eventos moleculares relacionados com a ativação das células satélites durante a regeneração muscular. Após uma lesão na fibra muscular (A), as células satélites são ativadas para entrar no ciclo celular, passando por várias rodadas de proliferação (B) sob controle da MyoD, Myf5 e Pax 7. Após a proliferação, as SCs se diferenciam em mioblastos (C) que sofrem fusão à uma fibra lesionada ou se fundem entre si para formar uma nova fibra (D), dependendo da severidade do miotrauma sofrido pela fibra muscular. Algumas células satélites retornam ao estado quiescente para manutenção da sua população (E). Vários fatores de crescimento regulam positiva (setas verdes) e negativamente (linhas vermelhas) esses processos, como HGF: fator de crescimento de hepatócito; FGF: fator de crescimento de fibroblastos; IGF: fator de crescimento

semelhante à insulina; IL-6: interleucina 6; LIF: fator inibidor de leucemia; TGF- β : família dos fatores de crescimento e transformação β (CHARGÉ e RUDNICKI, 2004).

Principais vias de síntese e degradação de proteínas

Em condições normais, as vias de sinalização controlam e coordenam mensagens hipertróficas e atroficas, levando ao equilíbrio entre a síntese proteica muscular e proteólise. Muitos estudos têm mostrado as vias envolvidas com o aumento e perda de massa muscular, bem como os eventos de sinalização que induzem a diferenciação e a regeneração pós-lesão, que também são essenciais para a manutenção da massa muscular esquelética (ERGEMAN e GLASS, 2014).

Os processos de crescimento muscular e regeneração muscular são controlados pela ação coordenada de diferentes moléculas, como fatores de crescimento e de transcrição, hormônios e citocinas. Dentre os fatores de crescimento reguladores, estão o fator de crescimento de hepatócitos (HGF), fatores de crescimento de fibroblastos (FGFs), fatores de crescimento transformadores β s (TGF- β s), fatores de crescimento semelhante à insulina (IGFs) e fator de necrose tumoral α (TNF α) (Revisado por KARALAKI et al., 2009).

Considerando os fatores de transcrição, os MRFs estão envolvidos com a ativação, proliferação e diferenciação das SCs que são consideradas células-tronco musculares responsáveis pelo crescimento hipertrófico e hiperplásico e regeneração muscular. Conforme descrito anteriormente, as SCs quiescentes expressam Pax7. Quando ativadas, as SCs proliferam e originam as MPCs ou mioblastos adultos, eventos controlados pela alta expressão de MyoD e Myf5 (CORNELISON e WOLD, 1997; COOPER et al., 1999). Devido à regulação negativa de Pax7, ocorre a diferenciação das SCs sob regulação da expressão de Myog e MRF4 (ALLOUH; YABLONKA-REUVENI; ROSSER, 2008).

O aumento da massa muscular por hipertrofia pode ocorrer pela incorporação de núcleos de células satélites, após sua proliferação, às fibras musculares em crescimento ou em regeneração (MUSARÒ et al., 1999) e pelo aumento nos níveis de proteínas dentro da fibra muscular (OTTO e PATEL, 2010). Assim, a regulação desses processos se dá por uma das mais importantes e conservadas vias de sinalização com efeito anabólico no músculo estriado esquelético conhecida como via do IGF1/PI3K/Akt (ROMMEL et al., 2001).

O IGF1 é um hormônio circulante, que se origina das atividades metabólicas do fígado, além de ser sintetizado no músculo esquelético, atuando na regulação do crescimento e manutenção da massa muscular (CLEMMONS, 2009). O IGF1 se liga ao seu receptor no sarcolema (IGF1rec), uma proteína transmembrana com atividade tirosina quinase e de

autofosforilação. Essa ligação causa uma alteração conformacional no receptor, resultando na ancoragem e fosforilação de outras proteínas, como o substrato do receptor de insulina (IRS). O IRS fosforilado promove a ativação sequencial do PI3K (fosfatidilinositol-3-quinase), PDK1 (quinase dependente de fosfoinosítideo 1) e Akt (ou proteína quinase B). A proteína Akt ativada estimula a síntese proteica via ativação da proteína mTOR (proteína alvo da rapamicina em mamíferos) e inibe a degradação proteica por meio da fosforilação e repressão dos fatores de transcrição da família FoxO e (SCHIAFFINO e MAMMUCARI, 2011) (Figura 3).



Figura 3. Esquema ilustrando a via de sinalização mediada pelo IGF-1 (IGF-1/AKT/mTORC). Essa via promove o aumento da massa muscular por meio da síntese de proteínas (hipertrofia) e inibição das vias envolvidas com a atrofia muscular. As linhas em vermelho indicam os mecanismos de retroalimentação que controlam a via IGF1-Akt. A seta negra pontilhada indica que o efeito da Akt na mTOR é indireto, com participação de outras proteínas não mostradas na figura. Setas indicam ativação da expressão gênica, enquanto as barras indicam inibição da expressão (Modificado de SCHIAFFINO e MAMMUCARI, 2011).

No músculo esquelético, as SCs produzem e secretam IGF1 que estimula a sua proliferação e diferenciação em mioblastos e fusão desses à uma fibra preexistente para promover a hipertrofia muscular (CLEMMONS, 2009). O IGF1 também altera a expressão dos MRFs MyoD e Myog. O IGF-1 inibe a expressão de Myog, possibilitando o aumento da proliferação de mioblastos. Entretanto, a exposição prolongada de mioblastos em cultura ao IGF-1 pode levar a um efeito contrário, resultando no aumento da expressão de Myog, (revisado por CLEMMONS, 2009) e modulação da expressão de MyoD, promovendo a

diferenciação celular (WILSON e ROTWEIN, 2006).

A regulação da massa muscular e do tamanho das fibras musculares depende do *turnover* de proteínas, ou seja, de um balanço entre síntese e degradação proteica nessas células. Essa degradação proteica resultana redução da massa muscular e é conhecida como atrofia. Esse processo ocorre em uma variedade de condições, incluindo jejum, desnervação, caquexia, insuficiência cardíaca e envelhecimento (SCHIAFFINO et al., 2013).

A degradação de proteínas musculares é regulada por várias vias de sinalização, como a via da ubiquitina-proteassoma, da autofagia mediada por lisossomos, do NF- κ B e pelo sistema das calpaínas(revisado porJOHNSTON; BOWER; MACQUEEN, 2011; SCHIAFFINO et al., 2013).

Na via ubiquitina-proteossoma, a degradação proteica inicia com amarcaçãodas proteínas a serem degradadas por cadeias de moléculas de ubiquitina,processo denominado de ubiquitinização. As proteínas ligadas às ubiquitina são direcionadas para degradação por um complexo de proteases multicatalíticas denominado proteossoma. A ligação das moléculas de ubiquitina às proteínas que devem ser degradadas é mediada por um grupo de enzimas conhecidas comoE3 ubiquitina-ligases, como MuRF1 (do inglês, *Muscle RING finger-containingprotein* 1) e MAFbx (do inglês, *MuscleatrophyFboxprotein*) ou atrogina-1 (SCHIAFFINO et al., 2013). As proteínas musculares que são substratos para ubiquitinização pelo MAFbxestão relacionadas com o crescimento muscular, (SCHIAFFINO et al., 2013), como, por exemplo, o MRF MyoD (TINTIGNAC et al., 2005) (Figura 4). Por outro lado, o MuRF1 está relacionado com a degradação de proteínas musculares estruturais (SCHIAFFINO et al., 2013), como, por exemplo, a troponina I, cadeias pesadas de miosinae actina (Figura 5).

O IGF1, além de estimular a síntese de proteínas e hipertrofia, inibe a degradação de proteínas (CLEMMONS, 2009). A ligação do IGF1 ao seu receptor no sarcolema promove a fosforilação, em cascata, da proteína Akt e dos fatores de transcrição FoxO. A fosforilação do FOxO resulta na sua saída do núcleo para o citoplasma, inibindo a expressão de seus genes-alvo MuRF1 e MAFbx. Isso reduz o direcionamento de proteínas para degradação e, assim, reduz a taxa de catabolismo (SACHECK et al., 2004).

A via da autofagia mediada por lisossomos é outro sistema proteolítico ativado em condições catabólicas. Essa via está envolvida com a homeostase muscular por meio da degradação de proteínas de vida longa, tóxicas ou defeituosase organelas intracelulares não funcionais. A ativação dessa via gera vesículas de dupla membrana, os autofagossomos, que

englobam parte do citoplasma e agregados de organelas, glicogênio e proteínas. Esses autofagossomos são entregues aos lisossomos para degradação de seu conteúdo. Nessa via catabólica, há dois genes cuja expressão é aumentada durante a autofagia, o LC3 e *Gabarap*, os quais codificam proteínas que são degradadas quando os autofagossomos se fundem com os lisossomos. Assim, a autofagia é aumentada durante a atrofia e esse aumento requer uma regulação transcricional para reposição componentes celulares que foram perdidos. Os fatores de transcrição FOXO também controlam essa via por promover o aumento da expressão de genes relacionados com a autofagia, como o LC3 (revisado por SANDRI, 2010).

Uma rota alternativa para indução da atrofia por regulação dos genes da via de ubiquitinação é a via NF- κ B. Essa via é ativada em resposta à ligação da citocina pró-inflamatória TNF- α ao seu receptor presente no sarcolema. A proteína NF- κ B está, normalmente, ligada às proteínas I κ -B no citoplasma. Após a fosforilação desse complexo através de uma cascata de transdução de sinal induzida pela ligação do TNF- α ao seu receptor, NF- κ B e I κ -B dissociam-se, permitindo que o NF- κ B entre no núcleo e, como fator de transcrição, ative a expressão dos genes-alvo que induzem a atrofia (Revisado por JOHNSTON; BOWER; MACQUEEN, 2011) (Figura 4).

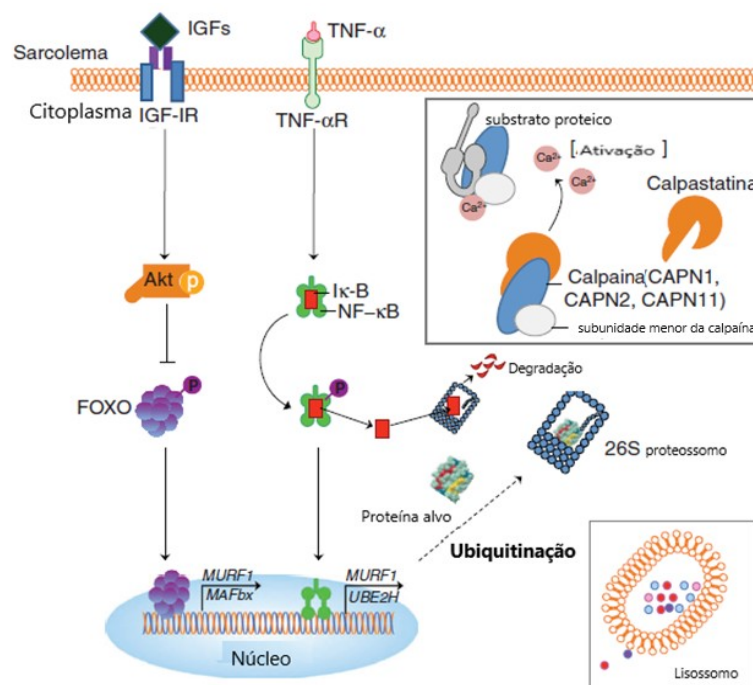


Figura 4. Esquema ilustrando as vias de sinalização envolvidas com a degradação de proteínas musculares: via ubiquitina-proteossoma, sistema das calpaínas, via de sinalização mediada por NF- κ B e via da autofagia mediada pelos lisossomos. A ubiquitinação direciona as proteínas musculares estruturais, marcadas com ubiquitina, para degradação no proteossoma. Essa degradação pode ser inibida pela ativação da via anabólica, mediada pelo IGF-1, com inibição de FOXO e expressão de seus genes-alvo MURF1 e MAFbx (ubiquitina ligases). A regulação de

MuRF1, por meio da via do NF- κ B, estimula a atrofia muscular em resposta ao pró-inflamatório TNF- α . As calpaínas são responsáveis pela quebra de proteínas estruturais, sendo ativadas por níveis adequados de íons cálcio. Na via da autofagia mediada por lisossomos, proteínas musculares são degradadas pela ação de hidrolases ácidas presentes nessas organelas (Adaptado de JOHNSTON, BOWER, MACQUEEN, 2011).

Outro sistema de degradação de proteínas musculares é o das calpaínas que compreendem uma grande família de proteases responsáveis pela degradação seletiva de proteínas sarcoméricas durante a atrofia. O músculo esquelético apresenta três tipos de calpaínas, denominadas pelos tipos 1, 2 e 3. As calpaínas dos tipos 1 e 2 atuam associadas às suas pequenas subunidades se tornam funcionais em concentrações micromolares e milimolares de íons cálcio, respectivamente. As calpaínas clivam centenas de substratos proteicos conhecidos, como as proteínas miofibrilares, incluindo as do disco Z do sarcômero. Sua atividade proteolítica é inibida pela ligação das calpaínas à proteína calpastatina (revisado por BARTOLI e RICHARD, 2005) (Figura 5).



Figura 5. Possível mecanismo de ação das calpaínas durante a atrofia muscular. Ao receberem um sinal de ativação, as calpaínas podem degradar proteínas sarcoméricas, controlar a expressão de vários genes por proteólise de proteínas sinalizadoras e fatores de transcrição e também participar da necrose das fibras. Nos mioblastos, sugere-se que as calpaínas possam controlar o ciclo celular, migração e fusão (Adaptado de BARTOLI e RICHARD, 2005).

A miostatina ou fator de crescimento e diferenciação 8 (GDF-8, do inglês *growth and differentiation factor 8*), pertence à superfamília de fatores de crescimento e transformação β (TGF- β). Seu papel como regulador negativo do crescimento muscular é bem estabelecido em mamíferos, regulando a transcrição de genes específicos relacionados à

proliferação e diferenciação de mioblastos (LEE, 2004) e à atrofia muscular (OTTO e PATEL, 2010). Em cultura de mioblastos, a miostatina é responsável por aumentar a expressão das ligases de ubiquitina relacionadas com a atrofia. Essa regulação parece ser dependente do fator de transcrição FoxO e independente do NF- κ B. A expressão da miostatina é controlada pelo FoxO1, apoiando o conceito de que a via de sinalização da miostatina sinergiza com a via de sinalização do Akt-FoxO (SCHIAFFINO et al., 2013).

A associação de fatores, como os fatores de crescimento, nutrientes, como suplementação de aminoácidos (LANCHA JR, et al., 2012) e carga mecânica, como atividades físicas, podem desencadear a ativação das vias envolvidas com a síntese e degradação de proteínas (STOKES et al, 2018).

A expressão da proteína IGF1, mediante a suplementação de creatinina combinada ao treinamento de resistência, resulta na ativação da via IGF1-PI3K-AKT-mTOR (FERRETTI et al., 2018). Assim como, o treinamento aeróbico em idosos, é capaz de intensificar o processo de regeneração muscular através da inibição da via ubiquitina-proteossoma, após condições de atrofia por desuso, através de regulação de vias alternativas como a LRP130/PGC-1, que inibem a via de atrofia FoxO (VECHETTI-JUNIOR et al., 2016). Além disso, processo de miogênese pode ser acelerado, através da regulação de Myog e Mtor, após suplementação com vitamina C, que leva a um aumento da síntese proteica, resultando em um aumento da proliferação e migração dos mioblastos *in vitro* (DURAN et al., 2019).

Regulação epigenética e pós-transcricional da expressão de genes músculo-específicos

Diversos estímulos, como exercícios e nutrição, podem modular temporariamente as regulações moleculares das vias de sinalização relacionadas à homeostase do músculo esquelético. Essa modulação também é regulada pela epigenética que consiste em mudanças na expressão de um gene em que ocorram alterações na sequência do DNA (PROBST, DUNLEAVY e ALMOUZNI, 2009). As mudanças epigenéticas são hereditárias, sendo transmitidas para as células-filhas (HANSEN et al., 2008) e através das gerações (GAYDOS e STROME, 2014).

Em geral, a regulação epigenética da expressão gênica se dá por modificações pós-traducionais das histonas por meio de metilações e acetilações, interferindo no acesso da maquinaria de transcrição à região do gene a ser transcrito (revisado por GIORDANI e PURI, 2013). As metilações ocorrem em regiões promotoras do DNA, resultando na supressão da

expressão gênica, devido à impossibilidade de organização da maquinaria de transcrição nessa região da cromatina (BOGDANOVIC e VEENSTRA, 2009). As acetilações ocorrem nas histonas da cromatina e têm sido relacionadas com a ativação da expressão gênica, enquanto a desacetilação dessas proteínas, mediada pelas enzimas desacetilases de histonas (HDAC), reprime a expressão de um gene específico (revisado por GIORDANI e PURI, 2013).

Durante a miogênese, as células precursoras miogênicas mantêm o seu fenótipo pela expressão de Pax-3 e Pax-7, o que impede sua proliferação e diferenciação. O comprometimento dessas células com a linhagem miogênica e proliferação é determinada pela expressão dos genes MyoD e Myf-5, possivelmente devido à desmetilação de suas regiões regulatórias. Esses MRFs iniciam a miogênese pela ativação da transcrição de genes músculo-específicos, cujos *loci* estavam silenciados pela acetilação e desmetilação de histonas e remodelação da cromatina local. A diferenciação terminal dos mioblastos é caracterizada pelo aumento na expressão do gene Miogenina por meio da desmetilação de suas regiões regulatórias, com ativação sequencial de diferentes genes músculo-específicos, manutenção de sua expressão e silenciamento de genes envolvidos na progressão do ciclo celular (revisado por PALACIOS e PURI, 2006).

As modificações epigenéticas também modulam a ativação e auto-renovação das SCs durante o envelhecimento. As SCs com um maior nível de metilação, em genes relacionados com a auto-renovação, como o DNA de *sprouty1* (ou SPYR1), apresentam uma capacidade reduzida de serem incorporadas à uma fibra muscular preexistente quando enxertadas em camundongos imunodeficientes. Quando esse gene é submetido à desmetilação, por agentes específicos, as SCs melhoraram sua capacidade de auto-renovação (revisado por SHARPLES, SEABORNE e STEWART, 2016).

Os eventos observados durante a regeneração muscular são controlados epigeneticamente de modo semelhante ao que ocorre durante a miogênese. Essa regulação é responsável pela manutenção da quiescência das SCs, ativação da expressão de genes músculo específicos e formação de miotubos diferenciados em resposta às lesões severas que promovem a regeneração (revisado por GIORDANI e PURI, 2013).

Além da epigenética, a expressão gênica pode ser regulada pela ação de pequenos RNAs não-codificantes – os microRNAs – que reprimem pós-transcricionalmente essa expressão pelo reconhecimento de sequências complementares na região 3' não traduzida (3' UTR) de seus RNAs mensageiros (mRNAs) alvo (DOENCH e SHARP, 2004). Alguns microRNAs são expressos exclusivamente no tecido muscular, compondo a família dos

“*myomiRs*”, e possuem um papel bastante importante durante o processo de miogênese, proliferação e diferenciação de mioblastos e/ou células satélites, especificação dos tipos de fibras, regeneração, hipertrofia (CHEN et al., 2006; MCCARTHY e ESSER, 2007; VAN ROOIJ; LIU; OLSON, 2008). Dentre esses *myomiRs*, destacam-seos miR-1, miR-133a, miR-206, miR-208a, miR-208b, miR-499 e miR-486 (revisto em CACCHIARELLI et al., 2011).

Experimentos de aumento e supressão da expressão de alguns miRNAs em cultura de mioblastos de camundongos revelaram que a função dos miR-1 e miR-206 contrasta com a do miR-133 (CHEN et al., 2006; KIM et al., 2006). A alta expressão do miR-1 ou miR-206 promove a diferenciação de mioblastos pela inibição da expressão proteica do Pax 7, um marcador da quiescência (CHEN et al., 2006, 2010); já a alta expressão do miR-133 estimula a proliferação dessas células, mas reprime sua diferenciação (CHEN et al., 2006).

A regulação da proliferação e diferenciação de mioblastos pelos miRNAs ocorre de modo semelhante durante a regeneração. A expressão de miR-133 (MCCARTHY e ESSER, 2007) promove a proliferação de mioblastos, enquanto miR-1 e miR-206 estão envolvidos com a sua diferenciação (CHEN et al., 2010).

Os níveis circulantes das moléculas de miRNAs podem ser utilizados como importantes biomarcadores relacionados aos processos fisiológicos que ocorrem no músculo estriado esquelético, bem como alvos terapêuticos, com finalidade de otimizar tratamentos em condições patológicas (revisado por SIRACUSA; KOULMANN; BANZET, 2018).

Alguns estudos têm sugerido que os níveis circulantes das moléculas de miRNAs poderiam ser utilizados como importantes biomarcadores relacionados aos processos fisiológicos que ocorrem no músculo estriado esquelético, como na adaptação desse tecido ao treinamento e exercícios físicos, bem como alvos terapêuticos, com finalidade de otimizar tratamentos em condições patológicas, como nas doenças neuromusculares (distrofias, por exemplo). No entanto, ainda há a necessidade de muitos estudos nesse campo de investigação, como a determinação dos valores normais desses miRNAs circulantes em uma ampla população de indivíduos saudáveis para identificar a variabilidade interindividual em relação a sexo, idade, etnia ou *status* de treinamento (revisado por SIRACUSA; KOULMANN; BANZET, 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O músculo estriado esquelético apresenta uma importante plasticidade, respondendo,

de forma adaptativa, a diferentes condições fisiológicas, na tentativa de manter sua homeostase. Esse tecido dispõe de um conjunto de moléculas reguladoras interligadas em vias de sinalização intracelulares que controlam a massa muscular e o processo de regeneração.

Esse trabalho apresentou uma revisão sobre algumas vias de sinalização envolvidas com o controle da massa muscular e regeneração. A compreensão dessas vias e suas possíveis modulações, seja por reguladores moleculares intrínsecos ou mediante exercícios e suplementação, pode servir de base para estudos de medidas preventivas para a atrofia muscular que ocorre com o envelhecimento, por exemplo, e alternativas terapêuticas para patologias caracterizadas pela perda de massa muscular com comprometimento desse tecido, como as distrofinopatias e doenças crônicas.

REFERÊNCIAS

ALLOUH, M. Z.; YABLONKA-REUVENI, Z.; ROSSER, B. W. C. Pax7 reveals a greater frequency and concentration of satellite cells at the ends of growing skeletal muscle fibers. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, v. 56, n. 1, p. 77-87, 2008. Acesso em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2323121/>> Disponível em: 17 maio 2019.

BAILEY, P.; HOLOWACZ, T.; LASSAR, A. B. The origin of skeletal muscle stem cells in the embryo and the adult. *Current opinion in cell biology*, v. 13, n. 6, p. 679-689, 2001. Acesso em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955067400002714?via%3Dihub>> Disponível em: 17 maio 2019.

BARTEL, D. P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *cell*, v. 116, n. 2, p. 281-297, 2004. Acesso em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867404000455>> Disponível em: 17 maio 2019.

BARTOLI, M.; RICHARD, I. Calpains in muscle wasting. *The international journal of biochemistry & cell biology*, v. 37, n. 10, p. 2115-2133, 2005. Acesso em: <[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1357-2725\(05\)00020-8](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1357-2725(05)00020-8)> Disponível em: 17 maio 2019

BENTZINGER, C. F.; WANG, Y. X.; RUDNICKI, M. A. Building muscle: molecular regulation of Myogenesis. Cold Spring Harbor perspectives in biology, v. 4, n. 2, p. a008342, 2012. Acesso em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3281568/>>Disponível em: 17 maio 2019

BLACKWELL, T. K.; WEINTRAUB, H. Differences and similarities in DNA-binding preferences of MyoD and E2A protein complexes revealed by binding site selection. Science, v. 250, n. 4984, p. 1104-1110, 1990. Acesso em: <<http://www.sciencemag.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=2174572>>Disponível em: 17 maio 2019

BOGDANOVIC, O.; VEENSTRA, G. J. C. DNA methylation and methyl-CpG binding proteins: developmental requirements and function. Chromosoma, v. 118, n. 5, p. 549-565, 2009. Acesso em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2729420/>>Disponível em: 17 maio 2019

BORYCKI, AG, EMERSON JR, CP. Multiple tissue interactions and signal transduction pathways control somite Myogenesis. Curr Top Dev Biol. 48, p 165–224, 2000. Acesso em: <[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0070-2153\(08\)60757-7](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0070-2153(08)60757-7)>Disponível em: 17 maio 2019

BRAUN, T.; GAUTEL, M. Transcriptional mechanisms regulating skeletal muscle differentiation, growth and homeostasis. Nature reviews. Molecular cellbiology, v. 12, n. 6, p. 349–361, 2011. Acesso em: <<https://www.nature.com/articles/nrm3118>>Disponível em: 17 maio 2019

BUCKINGHAM, M.; RIGBY, P. W. J. Gene Regulatory Networks and Transcriptional Mechanisms that Control Myogenesis. Developmental Cell, 2014. Acesso em: <[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1534-5807\(13\)00767-3](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1534-5807(13)00767-3)>Disponível em: 17 maio 2019

CACCHIARELLI, D. et al. miRNAs as serum biomarkers for Duchenne muscular dystrophy.

EMBO Molecular Medicine, v. 3, n. 5, p. 258–265, 2011. Acesso em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3112257/>>Disponível em: 17 maio 2019

CHAL, J.; POURQUIE, O. Making muscle: skeletal Myogenesis in vivo and in vitro. *Development*, v. 144, n. 12, p. 2104–2122, 2017. Acesso em: <<http://dev.biologists.org/content/144/12/2104.long>>Disponível em: 17 maio 2019

CHANG, C.; KIOUSSI, C. Location, Location, Location: Signals in Muscle Specification. *Journal of developmental biology*, v. 6, n. 2, p. 11, 2018. Acesso em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6027348/>>Disponível em: 17 maio 2019

CHARGE, S.B.P.; RUDNICKI, M. A. Cellular and molecular regulation of muscle regeneration. *Physiological reviews*, v. 84, n. 1, p. 209–238, 2004. Acesso em: <https://www.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00019.2003?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%3dpubmed>Disponível em: 17 maio 2019

CHEN, J. F. et al. microRNA-1 and microRNA-206 regulate skeletal muscle satellite cell proliferation and differentiation by repressing Pax7. *Journal of Cell Biology*, v. 190, n. 5, p. 867–879, 2010. Acesso em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2935565/>>Disponível em: 17 maio 2019

CHEN, J. F. et al. The role of microRNA-1 and microRNA-133 in skeletal muscle proliferation and differentiation. *Nature genetics*, v. 38, n. 2, p. 228, 2006. Acesso em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2538576/>>Disponível em: 17 maio 2019

CLEMMONS, D. R. Role of IGF-I in skeletal muscle mass maintenance. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, v. 20, n. 7, p. 349–356, 2009. Acesso em: <[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043-2760\(09\)00090-3](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043-2760(09)00090-3)>Disponível em: 17 maio 2019

COOPER, R. N. et al. In vivo satellite cell activation via Myf5 and MyoD in regenerating mouse skeletal muscle. *J Cell Sci*, v. 112, n. 17, p. 2895–2901, 1999. Acesso em: <<http://jcs.biologists.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=10444384>>Disponível em: 17 maio 2019

CORNELISON, D. D. W.; WOLD, B. J. Single-cell analysis of regulatory gene expression in quiescent and activated mouse skeletal muscle satellite cells. *Developmentalbiology*, v. 191, n. 2, p. 270-283, 1997. Acesso em: <[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012-1606\(97\)98721-2](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012-1606(97)98721-2)>Disponível em: 17 maio 2019

DAL PAI-SILVA, M.; DAL PAI, V.; CARVALHO, R. F. Célula Muscular Estriada Esquelética. *Células: uma abordagem multidisciplinar*. Editora Manole: São Paulo, p. 83-94, 2005.

SILVA, M. D. P.; CARVALHO, R. F. Cellular and molecular mechanisms that control muscular development and growth. *Revista Brasileira de Zootecnia*, v. 36, p. 21-31, 2007. Acesso em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-35982007001000003>Disponível em: 17 maio 2019

DOENCH, J. G.; SHARP, P. A. Specificity of microRNA target selection in translational repression. *Genes & development*, v. 18, n. 5, p. 504-511, 2004. Acesso em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC374233/>>Disponível em: 17 maio 2019

DURAN, B. O. S. et al. Ascorbic acid stimulates the in vitro myoblast proliferation and migration of pacu (*Piaractusmesopotamicus*). *Scientificreports*, v. 9, n. 1, p. 2229, 2019. Acesso em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-019-38536-4>>Disponível em: 17 maio 2019

EGERMAN, M. A.; GLASS, David J. Signaling pathways controlling skeletal muscle mass. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*, v. 49, n. 1, p. 59-68, 2014. Acesso em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3913083/>>Disponível em: 17 maio 2019

FERRETTI, R. et al. High-fat diet suppresses the positive effect of creatine supplementation on skeletal muscle function by reducing protein expression of IGF-PI3K-AKT-mTOR pathway. *PloSone*, v. 13, n. 10, p. e0199728, 2018. Acesso em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/30286093/>>Disponível em: 17 maio 2019

GAYDOS, L. J.; WANG, W.; STROME, S. H3K27me and PRC2 transmit a memory of repression across generations and during development. *Science*, v. 345, n. 6203, p. 1515-1518, 2014. Acesso em: <>Disponível em: 17 maio 2019

GIORDANI, L.; PURI, P. L. Epigenetic control of skeletal muscle regeneration: integrating genetic determinants and environmental changes. *The FEBS journal*, v. 280, n. 17, p. 4014-4025, 2013. Acesso em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3753079/>>Disponível em: 17 maio 2019

HAMMOND, C. L. et al. Signals and Myogenic regulatory factors restrict pax3 and pax7 expression to dermomyotome-like tissue in zebrafish. *Developmental biology*, v. 302, n. 2, p. 504-521, 2007. Acesso em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3960072/>>Disponível em: 17 maio 2019

HANSEN, K. H. et al. A model for transmission of the H3K27me3 epigenetic mark. *Nature cell biology*, v. 10, n. 11, p. 1291, 2008. Acesso em: <<https://www.nature.com/articles/ncb1787>>Disponível em: 17 maio 2019

JOHNSTON, I. A.; BOWER, Neil I.; MACQUEEN, Daniel J. Growth and the regulation of myotomal muscle mass in teleost fish. *Journal of Experimental Biology*, v. 214, n. 10, p. 1617-1628, 2011. Acesso em: <<http://jeb.biologists.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=21525308>>Disponível em: 17 maio 2019

KARALAKI, M. et al. Muscle regeneration: cellular and molecular events. *In Vivo*, v. 23, n. 5, p. 779-796, 2009. Acesso em: <<http://iv.iijournals.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=19779115>>Disponível em: 17 maio 2019

KIM, H. K. et al. Muscle-specific microRNA miR-206 promotes muscle differentiation. *The Journal of cell biology*, v. 174, n. 5, p. 677-687, 2006. Acesso em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2064311/>>Disponível em: 17 maio 2019

LANCHA JR., A. H. al. Does branched-chain amino acids supplementation modulate skeletal muscle remodeling through inflammation modulation? Possible mechanisms of action. *Journal of nutrition and metabolism*, v. 2012, 2012. Acesso em: <[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3321450/pdf/JNUME2012-](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3321450/pdf/JNUME2012-136937.pdf)

136937.pdf>Disponível em: 17 maio 2019

LASSAR, A. B. et al. Functional activity of myogenic HLH proteins requires hetero-oligomerization with E12/E47-like proteins in vivo. *Cell*, v. 66, n. 2, p. 305-315, 1991.

Acesso em: <[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0092-8674\(91\)90620-E](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0092-8674(91)90620-E)>Disponível em: 17 maio 2019

LASSAR, A. B. et al. MyoD is a sequence-specific DNA binding protein requiring a region of myc homology to bind to the muscle creatine kinase enhancer. *Cell*, v. 58, n. 5, p. 823-831, 1989. Acesso em: <[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0092-8674\(89\)90935-](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0092-8674(89)90935-5)

5>Disponível em: 17 maio 2019

LEE, R. C.; FEINBAUM, R. L.; AMBROS, V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*, v. 75, n. 5, p. 843-854, 1993. Acesso em: <[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0092-8674\(93\)90529-](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0092-8674(93)90529-Y)

Y>Disponível em: 17 maio 2019

LEE, S. Regulation of muscle mass by myostatin. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, v. 20, p. 61-86, 2004. Acesso em:

<[https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.cellbio.20.012103.135836?rfr_dat=](https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.cellbio.20.012103.135836?rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&url_ver=Z39.88-)

2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=cellbio>Disponível em: 18 maio 2019

MCCARTHY, J. J.; ESSER, K. A. Anabolic and catabolic pathways regulating skeletal muscle mass. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, v. 13, n. 3, p. 230, 2010. Acesso em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2877703/>>Disponível em:

18 maio 2019

MCCARTHY, J. J.; ESSER, K. A. MicroRNA-1 and microRNA-133a expression are decreased during skeletal muscle hypertrophy. *Journal of applied physiology*, 2007. Acesso em:

<https://www.physiology.org/doi/full/10.1152/japplphysiol.00932.2006?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed> Disponível em: 18 maio 2019

MCGEE, S. L.; WALDER, K. R. Exercise and the Skeletal Muscle Epigenome. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, v. 7, n. 9, p. a029876, 2017. Acesso em: <<http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/7/9/a029876.long>> Disponível em: 18 maio 2019

MCLOON, L. K.; WIRTSCHAFTER, J. Activated satellite cells in extraocular muscles of normal adult monkeys and humans. *Investigative ophthalmology & visual science*, v. 44, n. 5, p. 1927-1932, 2003. Acesso em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1796845/>> Disponível em: 18 maio 2019

MURRE, C. et al. Interactions between heterologous helix-loop-helix proteins generate complexes that bind specifically to a common DNA sequence. *Cell*, v. 58, n. 3, p. 537-544, 1989. Acesso em: <[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0092-8674\(89\)90434-0](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0092-8674(89)90434-0)> Disponível em: 18 maio 2019

MURRE, C. et al. Structure and function of helix-loop-helix proteins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Structure and Expression*, v. 1218, n. 2, p. 129-135, 1994. Acesso em: <[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0167-4781\(94\)90001-9](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0167-4781(94)90001-9)> Disponível em: 18 maio 2019

MUSARÒ, A. et al. IGF-1 induces skeletal myocyte hypertrophy through calcineurin in association with GATA-2 and NF-ATc1. *Nature*, v. 400, n. 6744, p. 581, 1999. Acesso em: <<https://www.nature.com/articles/23060>> Disponível em: 18 maio 2019

OTTO, A.; PATEL, K. Signalling and the control of skeletal muscle size. *Experimental cell research*, v. 316, n. 18, p. 3059-3066, 2010. Acesso em: <[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014-4827\(10\)00164-3](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014-4827(10)00164-3)> Disponível em: 18 maio 2019

PALACIOS, D.; PURI, P. L. The epigenetic network regulating muscle development and regeneration. *Journal of cellular physiology*, v. 207, n. 1, p. 1-11, 2006. Acesso em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcp.20489>>Disponível em: 18 maio 2019

PROBST, A. V.; DUNLEAVY, E.; ALMOUZNI, Geneviève. Epigenetic inheritance during the cell cycle. *Nature Reviews Molecular cell biology*, v. 10, n. 3, p. 192, 2009. Acesso em: <<https://www.nature.com/articles/nrm2640>>Disponível em: 18 maio 2019

RANDOLPH, M. E.; PAVLATH, G. K. A muscle stem cell for every muscle: variability of satellite cell biology among different muscle groups. *Frontiers in aging neuroscience*, v. 7, p. 190, 2015. Acesso em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4595652/>>Disponível em: 18 maio 2019

ROMMEL, C. et al. Mediation of IGF-1-induced skeletal myotube hypertrophy by PI (3) K/Akt/mTOR and PI (3) K/Akt/GSK3 pathways. *Nature cell biology*, v. 3, n. 11, p. 1009, 2001. Acesso em: <<http://dx.doi.org/10.1038/ncb1101-1009>>Disponível em: 18 maio 2019

ROSSI, G.; MESSINA, G. Comparative myogenesis in teleosts and mammals. *Cellular and molecular life sciences*, v. 71, n. 16, p. 3081-3099, 2014. Acesso em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4111864/>>Disponível em: 18 maio 2019

RUDAR, M.; FIOROTTO, M. L.; DAVIS, T. A. Regulation of Muscle Growth in Early Postnatal Life in a Swine Model. *Annual review of animal biosciences*, v. 7, p. 309-335, 2018. Acesso em: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-animal-020518-115130?rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=animal>Disponível em: 18 maio 2019

SACHECK, J. M. et al. IGF-1 stimulates muscle growth by suppressing protein breakdown and expression of atrophy-related ubiquitin-ligases, atrogin-1 and MuRF1. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2004. Acesso em:

<https://www.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpendo.00073.2004?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed>Disponível em: 18 maio 2019

SANDRI, M. Autophagy in skeletal muscle. *FEBS letters*, v. 584, n. 7, p. 1411-1416, 2010. Acesso em: <<https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/j.febslet.2010.01.056>>Disponível em: 18 maio 2019

SCHIAFFINO, S. et al. Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. *The FEBS journal*, v. 280, n. 17, p. 4294-4314, 2013. Acesso em: <<https://doi.org/10.1111/febs.12253>>Disponível em: 18 maio 2019

SCHIAFFINO, S.; MAMMUCARI, C. Regulation of skeletal muscle growth by the IGF1-Akt/PKB pathway: insights from genetic models. *Skeletalmuscle*, v. 1, n. 1, p. 4, 2011. Acesso em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3143906/>>Disponível em: 18 maio 2019

SEABORNE, R. A. et al. Human skeletal muscle possesses an epigenetic memory of hypertrophy. *Scientificreports*, v. 8, n. 1, p. 1898, 2018. Acesso em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-018-20287-3>>Disponível em: 18 maio 2019

SCHULTZ, E.; GIBSON, M. C.; CHAMPION, T. Satellite cells are mitotically quiescent in mature mouse muscle: an EM and radioautographic study. *Journal of Experimental Zoology*, v. 206, n. 3, p. 451-456, 1978. Acesso em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jez.1402060314>>Disponível em: 18 maio 2019

SEALE, P. et al. Pax7 is required for the specification of myogenic satellite cells. *Cell*, v. 102, n. 6, p. 777-786, 2000. Acesso em: <[https://www.cell.com/abstract/S0092-8674\(00\)00066-0](https://www.cell.com/abstract/S0092-8674(00)00066-0)>Disponível em: 18 maio 2019

SHARPLES, A.P.; STEWART, C. E.; SEABORNE, R. A. Does skeletal muscle have an 'epi'-memory? The role of epigenetics in nutritional programming, metabolic disease, aging

and exercise. *Agingcell*, v. 15, n. 4, p. 603-616, 2016. Acesso em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4933662/>>Disponível em: 18 maio 2019

SIRACUSA, J.; KOULMANN, N.; BANZET, S. Circulating myomiRs: a new class of biomarkers to monitor skeletal muscle in physiology and medicine. *Journalofcachexia, sarcopenia andmuscle*, v. 9, n. 1, p. 20-27, 2018. Acesso em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5803618/>>Disponível em: 18 maio 2019

STOKES, T. et al. Recent perspectives regarding the role of dietary protein for the promotion of muscle hypertrophy with resistance exercise training. *Nutrients*, v. 10, n. 2, p. 180, 2018. Acesso em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5852756/>>Disponível em: 18 maio 2019

SUH, Y.et al. MicroRNAs in skeletal muscle aging: Current issues and perspectives. *The JournalsofGerontology: Series A*, 2018. Acesso em: <<https://academic.oup.com/biomedgerontology/advance-article-abstract/doi/10.1093/gerona/gly207/5095913?redirectedFrom=fulltext>>Disponível em: 18 maio 2019

TINTIGNAC, L. A. et al. Degradation of MyoD mediated by the SCF (MAFbx) ubiquitin ligase. *JournalofBiologicalChemistry*, v. 280, n. 4, p. 2847-2856, 2005. Acesso em: <<http://www.jbc.org/content/280/4/2847>>Disponível em: 18 maio 2019

VAN ROOIJ, E.; LIU, N.; OLSON, Eric N. MicroRNAs flex their muscles. *Trends in Genetics*, v. 24, n. 4, p. 159-166, 2008.Acesso em: <[https://www.cell.com/trends/genetics/fulltext/S0168-9525\(08\)00058-9](https://www.cell.com/trends/genetics/fulltext/S0168-9525(08)00058-9)>Disponível em: 18 maio 2019

VECHETTI-JUNIOR, I. J. et al. Aerobic exercise recovers disuse-induced atrophy through the stimulus of the LRP130/PGC-1 α complex in aged rats. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, v. 71, n. 5, p. 601-609, 2016. Acesso em: <<https://academic.oup.com/biomedgerontology/article/71/5/601/2465577>>Disponível em: 18 maio 2019

YANG, W.; HU, P. Skeletal muscle regeneration is modulated by inflammation. *Journal of orthopaedic translation*, v. 13, p. 25-32, 2018. Acesso em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214031X17300621>>Disponível em: 18 maio 2019

YIN, H.; PRICE, F.; RUDNICKI, M. A. Satellite cells and the muscle stem cell niche. *Physiological reviews*, v. 93, n. 1, p. 23-67, 2013. Acesso em: <<https://www.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00043.2011>>Disponível em: 18 maio 2019